

**Ergebnisse von Resistenzbestimmungen
bei Tuberkulosebakterien 1971/72
im Zentralkrankenhaus Gauting**

Hendrik Müller-Lutz

1975

Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der Landesver-
sicherungsanstalt Oberbayern

Direktor: Obermedizinaldirektor Professor Dr. Blaha

Ergebnisse von Resistenzbestimmungen
bei Tuberkulosebakterien 1971/72
im Zentralkrankenhaus Gauting

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hendrik Müller-Lutz
aus Gauting

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Blaha
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1975



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1.) Einleitung	1
2.) Epidemiologische Bedeutung der Resistenz	4
3.) Chemotherapiekombinationen im Zentral- krankenhaus Gauting	8
4.) Definitionen und Entstehungsmöglichkeiten der Resistenz	11
5.) Die Methode der Empfindlichkeitsprüfung	15
6.) Ergebnisse	22
I. Allgemeine Bemerkungen zur Materialerfassung	22
II. Daten über das Gesamtpatientengut	26
III. Ergebnisse bei Patienten mit sen- sibilitätsgeminderten Bakterien	36
a) allgemeine Daten über Patienten mit resistenten Bakterienpopulationen	36
b) Auswertung der Empfindlich- keitsprüfungen	41
- Ergebnisse bei Erstheil- verfahren	45
- Ergebnisse bei Mehrfach- heilverfahren	49
c) Spezielle Resistenzergebnisse bei ISONIAZID, STREPTOMYCIN, ETAMBUTOL, RIFAMPICIN	52
d) Sputumkonversion bei Patien- ten mit sensiblen und resistenten Keimen.	59
e) Der Anteil ausländischer Patienten am Gesamtpatienten- gut und bei Kranken mit re- sistenten Bakterien.	69

Inhaltsverzeichnis - S. 2

	<u>Seite</u>
7.) Diskussion	73
I. Vorbemerkung	73
II. Ergebnisse	74
a) Vergleich mit Resultaten im Zentralkrankenhaus Gauting von 1968 - 1972	
b) Vergleich mit der DDR und Jugoslawien	
8.) Zusammenfassung	90
9.) Literaturverzeichnis	92

1.) Einleitung

Die Erforschung der Krankheitserreger, der Mycobakterien, begann vor genau 100 Jahren. Der Norweger G. Armauer HANSEN berichtete über Stäbchen in lepromatösen Hautveränderungen (26). Heute weiß man, daß es sich um das Mycobakterium leprae gehandelt hat. Diese Beobachtungen fanden zunächst wenig Beachtung. Die meisten Versuche, wie z.B. die Züchtung, schlugen fehl.

In den folgenden Jahrzehnten wurden auf dem Gebiet der Tuberkuloseforschung in immer schnellerer Folge entscheidende Fortschritte erzielt:

Die Errichtung der Heilstätten durch BREMER (1854), die Einführung der chirurgischen Behandlung in der Tuberkulose-Therapie durch FORLANINI (1882), die Entdeckung des Tuberkelbazillus durch R. KOCH (1882), die Einführung der BCG-Impfung durch CALMETTE (1921), das Schirmbildverfahren durch ABREU (1938) und schließlich die Entdeckung spezifischer Heilmittel durch WAKSMANN (1944) (17) waren wichtige Stationen.

Der wohl entscheidendste Erfolg in der Bekämpfung der Tuberkulose basiert auf der Einführung der Chemotherapie. Seit dieser Zeit wurde der schon vorher beobachtete Rückgang der Seuche beschleunigt (45).

Trotz intensiver Arbeit und ermutigender Ergebnisse bedroht die Tuberkulose auch heute noch viele Länder in einem Ausmaß, wie es vor einem Jahrhundert in Europa der Fall war.

Man kann sagen, daß die Tuberkulose als Seuche ihre großen Schwestern des Mittelalters überlebt hat (15). In den industriell voll entwickelten Ländern ist aus der Tuberkuloseepidemie eine Endemie geworden.

Gerade in dieser Situation der abklingenden Epidemie müssen die Anstrengungen intensiviert werden, diese Krankheit noch besser in den Griff zu bekommen. Die "Eradikation der Tuberkulose" dürfte ein Wunschtraum bleiben, denn bei der großen Zahl der Ansteckungsmöglichkeiten wird es ein vergebliches Bemühen bleiben, diese Seuche völlig zum Erlöschen zu bringen.

Ein Schritt in diese Richtung wäre, die leider noch zu große Anzahl der Chroniker und Patienten mit sensibilitätsgeminderten Keimen zu senken. Gerade in letzter Zeit wird aber die Tuberkulose zu wenig ernst genommen und die Chemotherapie durch den Kranken oder den unerfahrenen Therapeuten unzweckmäßig gehandhabt. Die damit verbundene Gefahr ist, daß die Zahl der chronischen Tuberkulose und Resistenz frischen Zuwachs erhält.

Heute werden dem behandelnden Arzt mehrere Möglichkeiten gegeben, sich von der Richtigkeit seiner Behandlung zu überzeugen. Zu ihnen gehört - neben anderen Laboruntersuchungen - die Empfindlichkeitsprüfung für Tuberkulosebakterien, die sich als therapeutisches Hilfsmittel bewährt und durchgesetzt haben.

Diese Aussagen über Art und Umfang der Sensibilitätslage der Bakterienpopulation sind sowohl für den Kliniker als auch den Epidemiologen von großer Wichtigkeit (28, 46).

Auch im Zentralkrankenhaus Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern, Leiter Obermedizinaldirektor Professor Dr. H. BLAHA, werden im Institut für Laboratoriumsdiagnostik, Leiter Obermedizinaldirektor Professor Dr. K.F. PETERSEN, seit etwa 1967 Resistenzbestimmungen in so ausreichender Zahl und guter Qualität durchgeführt, daß sie eine wertvolle Grundlage für statistische Erhebungen sein können.

Diese Arbeit soll über den Stand der Primär- und Sekundärresistenzen gegen die verschiedenen Tuberkulosemittel und andere allgemeine Daten, die vom "Gesamtpatientengut" erhebenswert erschienen, in den Jahren 1971/72 berichten.

Bevor die Ergebnisse vorgetragen und erläutert werden, sollte man jedoch einige grundsätzliche Definitionen und Vorstellungen über das umfassende Thema des Resistenzproblems kurz behandeln.

2.) Die epidemiologische Bedeutung der Resistenz bei einer Tuberkuloseerkrankung

Erregerresistenz ist nicht nur in Tuberkuloseheilstätten gefürchtet; auch in Krankenhäusern auf Chirur- gischen Abteilungen, in Operationssälen und Entbin- dungsstationen denkt man ungern an die Fähigkeit vieler Mikroorganismen, sich gegen bestimmte Medikamente re- sistent zu erweisen.

Gelingt es nicht, solcher Erreger in möglichst kurzer Zeit Herr zu werden, so muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß sie entweder durch direkten Kontakt mit dem Kranken, aber auch z.B. durch Klimaanlage und Belüftungseinrichtungen innerhalb des Krankenhauses und der Umgebung verbreitet werden. Auf diese Weise kommt es dann zu Infektionen mit bereits resistenten Erregern (25). Aus dieser Situation heraus muß man die unbedingte Not- wendigkeit verstehen, Personen, die resistente Keime aus- scheiden, z.B. Tuberkulose, festzustellen und gesondert zu überwachen. Es ist bei der Tuberkulose zu beachten,

daß das Augenmerk besonders auf den ansteckungs-
fähigen Kranken, also offenen Tuberkulosen, liegen
muß. So wird immer wieder von Seiten der Ärzte auf
die Einführung eines "Resistenzregisters" gedrängt,
um diesen Personenkreis gesondert zu erfassen. Eine
solche Kartei existiert in England bereits seit einigen
Jahren. (43). Bei uns in Deutschland ist man bisher
über Versuche in dieser Richtung nicht hinausgekommen,
d.h., man wartet weiter vergeblich auf diese notwendige
Einrichtung.

G. NEUMANN weist darauf hin, daß man dadurch z.B. die
Gruppe der Wohnungslosen, deren Verbleib praktisch un-
bekannt ist, in den Griff bekommen könnte. Wie man
immer wieder feststellt, sind "Streuner" und "Wander-
vögel" durch ihre Lebensweise ein großer Risikofaktor
für die Bevölkerung.

Es wäre sicherlich notwendig, wegen der schlechteren
Heilungsaussichten bei Tuberkuloseerkrankungen mit
resistenten Keimen, die Überwachung der Umgebung besonders
sorgfältig durchzuführen. Kommt es in derartigen Fällen
zu einer Erkrankung unter den Kontaktpersonen, so ist
der Therapeut sofort auf die Wahrscheinlichkeit einer
Infektion mit sensibilitätsgeminderten Keimen aufmerksam
zu machen. Dies sollte die Aufgabe der Gesundheitsämter
sein.

Eine Infektion mit resistenten Bakterien bedeutet für den Infizierten reduzierte Heilungsaussichten und die Gefahr, daß bei hochgradiger Sensibilitätsminderung der Tod an progredienter Tuberkulose häufiger eintritt als ohne Resistenz.

Durch die verlängerte Aufenthaltsdauer wird der betreffende Patient eine Last für das Krankenhaus. So werden manche Hospitäler, besonders in Entwicklungsländern, nicht in der Lage sein, eine solche Person so lange stationär zu behandeln, bis sie mit Sicherheit nicht mehr ansteckungsfähig ist. Sie blockiert in dieser Zeit möglicherweise ein Bett für einen frischen, akuten Fall, der von einer kurzen stationären Behandlung profitieren würde und für den eine gute Heilungschance besteht.

Auch für unsere Kliniken stellen Patienten mit resistenten Keimen eine zusätzliche Belastung dar. Oft sind es gerade diese Kranken, die sich den Anordnungen des Personals widersetzen und nach allzu langer, erfolgloser Behandlungszeit selbst entscheiden, das Hospital zu verlassen. Sie verschwinden plötzlich von der Station und stellen uns ebenso wie bei ihrer regulären Entlassung das Problem, wie ihre Umgebung vor den resistenten Bakterien zu schützen ist. (22).

Bei der Betreuung und Behandlung dieser Patienten-
gruppe, die sich meist aus den sogenannten Chronikern
rekrutiert, ist die Hauptaufgabe, eine Weiterverbrei-
tung der Tuberkulose zu verhindern.

Bei bereits bestehender Resistenz der Tuberkulose-
bakterien ist es die Aufgabe der Fürsorgestellten,
besonders die zu Hause abgesonderten chronischen
Tuberkulösen, deren Keime eine Resistenz aufweisen,
intensiv und individuell zu betreuen und zu beraten.
Durch Gespräche mit den Kranken sollte an Stelle von
Gleichgültigkeit und Bagatellisierung ihres Leidens
die Bereitschaft erwachsen, der Tuberkulose aktiv und
verantwortungsvoll zu begegnen. Auf umfangreiche und
regelmäßige Umgebungsuntersuchungen ist in diesen Fällen
besonderer Wert zu legen (2, 30).

Den Krankenanstalten bleibt die Aufgabe, durch optimale
Behandlungsmethoden und intensive bakteriologische
Diagnostik die Entstehung einer Resistenz zu verhindern.

Das Problem, die Zahl der Dauerausscheider, besonders
solche mit sensibilitätsgeminderten Keimen, auf ein
Minimum zu senken, wird umso dringlicher, wenn wir
bedenken, daß der Durchseuchungsgrad der Bevölkerung
stark zurückgeht. Das gilt besonders für Jugendliche.
Bei 6-Jährigen reagieren nur noch 1 - 2 %, bei
20-Jährigen 15 - 20 % tuberkulin negativ (23), so daß

man bald von einer Ausnahme sprechen wird, wenn ein Jugendlicher sich als tuberkulin positiv erweist (5). Erschwerend kommt hinzu, daß beim jugendlichen Erwachsenen im Falle einer Infektion mit stärksten Primärinfekten zu rechnen ist.

Aus den Ausführungen ergibt sich, welche außerordentlich wichtige Rolle eine optimale Therapie eines Tuberkulosekranken spielt. Zwar ist sicher oft natürliche Resistenz die Ursache für das Fehlschlagen einer Behandlung. Fehler in der Medikamentation werden immer seltener; aber es entstehen leider immer noch Resistenzen im Laufe einer Behandlung, sei es bei ambulanter Therapie oder während eines Klinikaufenthaltes.

3.) Chemotherapiekombinationen im Zentralkrankenhaus Gauting

Die Chemotherapie der Tuberkulose führt heute bei nahezu allen Erkrankten zur Sputumkonversion und zum sicheren Stillstand der Erkrankung.

Bei der Erstbehandlung einer tuberkulösen Erkrankung ist die Verantwortung darum besonders groß, da richtig gewählte und konsequent durchgeführte Behandlung darüber entscheiden, ob den Patienten Heilung oder chronisches Siechtum erwartet.

Es ist im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht möglich, im einzelnen auf verschiedene Behandlungsmethoden einzugehen.

Es sei an dieser Stelle auf eine Reihe von Arbeiten hingewiesen, die von Instruktionen bei Medikamenteneinnahme bis zur Therapie des Einzelfalles reichen (4, 32, 19, 17, 6, 33, 42).

In diesem Zusammenhang mag es jedoch von Interesse sein, wie häufig einzelne Tuberkulostatika bei Behandlungen im Zentralkrankenhaus Gauting angewandt werden (5, 37, 21).

Zunächst Tabelle 1. Sie bezieht sich ausschließlich auf die zu Beginn einer Behandlung benutzten Kombinationen. Wie es heute üblich ist, wird bei Therapiebeginn eine Dreierkombination aus Erstrangmitteln angeboten, sofern der Patient nicht bereits mit einem dieser Medikamente vorbehandelt war. Das am häufigsten verabreichte Regime war INH-SM-RMP mit 40,6 %. Mit 10,3% noch recht stark vertreten sind individuelle Kombinationen, was für ein umsichtiges und sorgfältiges Therapieren spricht.

Tabelle 1

Medikamentenkombination bei Therapiebeginn
(Aug. 1972)

INH - SM - RMP	40,6 %
INH - RMP - EMB	29,5 %
INH - SM - EMB	19,6 %
andere Kombinationen	10,3 %

Tabelle 2

Medikamentenkombination am Tag der Erhebung
(Aug. 1972)

INH - SM - RMP	26,1 %
INH - SM - EMB	17,0 %
INH - RMP - EMB	21,6 %
INH - EMB	12,5 %
INH - RMB	6,8 %
andere Kombinationen	16,0 %

Man sieht hier sehr gut, wie sich mit der Behandlungsdauer die Medikamentenskala auffächert, d.h. die Therapie wird der jeweiligen Situation angepaßt.

Die beiden Zweier-Kombinationen erhält der Patient, wenn bereits Sputumkonversion eingetreten ist.

J. TOUSEK weist in seiner Arbeit darauf hin, daß auch bei Redizivbehandlungen das Absetzen eines Medikamentes möglich ist. Diese Zweier-Kombination sollte jedoch bei Kranken mit Rückfällen bei einer Gesamttherapiedauer von mindestens 18 Monaten angewandt werden, um ein andauerndes Behandlungsergebnis zu erzielen.

Oberstes Gebot bei der Therapie dieser Fälle ist es, nicht schematisch, sondern individuell zu verfahren. Es hat darum, wie schon oben erwähnt, keinen Sinn, im Rahmen dieser Arbeit genauer auf den umfassenden Komplex der Chemotherapie einzugehen. Erwähnt muß aber werden, daß es nicht zweckmäßig wäre, mit einer sogenannten Standard-

kombination INH, RMP, EMB in jedem Fall zu therapieren und so nicht nur erfolglos zu bleiben, sondern noch weitere Resistenz durch unwirksame Partnermedikamente zu züchten.

4.) Definition und Entstehungsmöglichkeiten der Resistenz

Das Phänomen der Resistenz wurde schon sehr früh, zu Beginn der Chemotherapie-Ära, erkannt. Seit dieser Zeit werden auch immer wieder Versuche unternommen, eine präzise und treffende Definition für diesen Begriff zu erhalten.

Von den meisten Bakteriologen wird die von MITCHISON (24) vorgeschlagene als die beste angesehen.

"Als chemoresistent werden Tuberkelbakterien definiert, wenn sie eine Sensibilitätsminderung aufweisen, die ausreichend ist, um sie mit hinreichender Sicherheit von einem Kollektiv von Wildstämmen des humanen Typs zu unterscheiden, welche mit dem betreffenden Mittel keinen Kontakt gehabt haben".

Eine derartige Definition setzt voraus, daß die Variation der Sensibilität empfindlicher Stämme gegenüber allen anti-bakteriellen Mitteln gering ist. Für die meisten Tuberkulosemittel liegen Beweise dafür vor, daß eine verminderte klinische Wirksamkeit zu erwarten ist, wenn

die bakteriologisch definierte Resistenz im Laboratorium nachgewiesen wird (10).

Bakterielle Resistenz ist ein relativer, dosisabhängiger Begriff, über den nur in Beziehung zu einem antibakteriellen Wirkstoff Aussagen gemacht werden können (44). Gradmesser für diese Feststellungen sind Wirkungsintensität in vitro, d.h. minimale Hemmkonzentration und Antibiotikakonzentration am Wirkungsort in vivo. Ist nun die minimale Hemmkonzentration eines Keimes in vitro höher als das höchste in vivo erreichbare Serum oder die Gewebeskonzentration, so ist der Keim resistent (44).

Das Resistenzverhalten vom Mycobakterium Tuberculosis gegenüber Chemotherapeutika kann durch 3 Typen charakterisiert werden:

Natürliche Resistenz:

Es ist eine Art Wirkungslücke im antibakteriellen Wirkungsspektrum eines Tuberkulosemittels. Es handelt sich also um eine genetisch fixierte Rassen- oder Spezieseigenschaft. Ein Beispiel hierfür wäre die natürliche Resistenz des *M. bovis* gegen PYRAZINAMID oder die Polyresistenz der "atypischen" Mycobakterien.

Primäre Resistenz:

Bei unbehandelten Patienten enthalten die Bakterienpopulationen schon "normalerweise" einen

Anteil an resistenten Keimen, der mit etwa 10^{-6} bis 10^{-13} sehr gering ist. Vergrößert sich dieser Keimanteil derart, daß er unter den üblichen Versuchsbedingungen in Erscheinung tritt, sprechen wir von primärer Resistenz. Es handelt sich also um Einzelorganismen aus einer Tuberkulostatika empfindlichen Kultur, die ohne vorherigen Kontakt mit dem entsprechenden Mittel eine verringerte oder fehlende Empfindlichkeit zeigen. Die primäre Resistenz ist das Endprodukt einer Mutationsentwicklung. Die resistenten Varianten entstehen unabhängig vom Kontakt mit dem Wirkstoff.

Sekundär resistent

werden Mikroorganismen einer Kultur genannt, die während und durch den Kontakt mit einem Antituberkulotikum eine geminderte oder fehlende Sensibilität entwickeln. Man kann die Entstehung einer sekundären Resistenz beobachten, denn sie entwickelt sich unter dem Selektionsdruck des Chemotherapeutikum.

Auch die sekundäre Resistenz basiert auf einer Auslese mutativ veränderter Bakterienpopulationen. Bei beiden, Primär- und Sekundärresistenz, stellen diese Mutationen keine Abwehrreaktion der Mykobakterien gegenüber den Tuberkulostatika dar (44).

Die Unterscheidung, ob es sich um eine schon vor Therapiebeginn bestandene oder erworbene Sensibilitätsminderung handelt, wird immer schwieriger, denn es gibt kaum noch Bakterienstämme, die nicht irgendwann einmal mit einem Tuberkulosemittel in Berührung gekommen sein könnten. Also muß man annehmen, daß bei Medikamenten, die

schon lange bei der Therapie verwendet werden, prozentual mehr primär-resistente Keime vorhanden sind als bei den neuen Mitteln.

Die Entstehung einer sekundären Resistenz hat mannigfache Ursachen. Sie reicht von Therapieunzulänglichkeiten der Monotherapie und mangelnder Medikamenteneinnahme bis zu sogenannten Pseudokombinationspräparaten, die ein Partnermedikament in nur ungenügender Dosierung enthalten. Ebenso spielen die anatomischen Verhältnisse, z.B. starke Verkäsungen und Gewebszerstörungen eine Rolle, ebenso wie geschwächte Abwehrkraft des infizierten Organismus.

Nicht zu vergessen ist auch das Problem der Kreuzresistenz. Es ist die aus der Resistenz gegenüber einem Tuberkulosemittel resultierende gleichzeitige Empfindlichkeitsminderung gegenüber einem zweiten oder mehreren Antituberkulotika. Dabei können die Medikamente untereinander chemisch verwandt sein oder denselben Wirkungsmechanismus zeigen.

5.) Die Methode der Empfindlichkeitsprüfung

Die Durchführung der Empfindlichkeitsprüfung wird innerhalb der Laboratoriumsdiagnostik sehr uneinheitlich gehandhabt. Wie uneinig sich Experten auf diesem Gebiet sind, beweist die Tatsache, daß es fast 7 Jahre gedauert hat, bis nach 1966 eine erneuerte Anleitung vom Deutschen Zentralkomitee zur Durchführung von Resistenzbestimmungen veröffentlicht werden konnte.

Manche Länder sind zu einer wünschenswerten, wenn auch staatlich befohlenen Einheitlichkeit gelangt. In Ungarn z.B. erfolgt die Herstellung der Nährböden zentral. Es werden auch die Materialien, von den Reagenzgläsern bis zu den Stopfen, zentral verschickt. Es gelten auch einheitlich die gleichen Grundsätze (Proportionsmethode) und dieselbe Technik im ganzen Land. So gelangt man in 36 verschiedenen Laboratorien zu miteinander vergleichbaren Ergebnissen (14, 12).

Es gibt viele Methoden zur Bestimmung der Sensibilität bei Tuberkelbakterien, wie z.B. die Methode der absoluten Konzentration, die Proportionsmethode, die Resistance-Ratio-Methode, um nur einige zu nennen.

Bevor auf die im Zentralkrankenhaus Gauting eingeführte Bestimmungsart eingegangen wird, soll die immer wieder verwendete Diffusionsmethode beschrieben werden:

H. FINK und SCHRÖDER haben an mehr als 100 M.tuberculosis-Stämmen Empfindlichkeitsprüfungen nach dem Hemmhofverfahren durchgeführt. Dabei werden Testblättchen verwendet, die mit ISONIAZID, STREPTOMYCIN, ETAMBUTOL oder RIFAMPICIN beschickt waren.

Die Versuche erbrachten eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse mit den gleichzeitig angesetzten Röhrchenverdünnungstesten. Da der große Vorteil gegenüber dem Röhrchentest in der einfachen Handhabung des Verfahrens, der Materialeinsparung und der Arbeitszeitverkürzung liegt, sollte man die Entwicklung auf diesem Gebiet weiter beobachten. Es wäre schon ein großes Plus - neben verringerten Laborkosten - die Ergebnisse schon nach 3 bis 4 Wochen in der Hand zu haben. Zweifellos zeigen sich auch bei dieser Methode Nachteile, wie z.B. große Ungenauigkeit beim Ablesen des Ergebnisses. Andererseits kann es gerade bei Wiederholungsheilverfahren von Nutzen sein, möglichst schnell ein Bild von der Sensibilitätslage der Bakterienpopulation zu erhalten (13). Ein möglicherweise erhöhtes Infektionsrisiko ist zu beachten.

Im Zentralkrankenhaus Gauting wird zur Bestimmung der Sensibilität die Methode der absoluten Konzentration seit 1966 angewandt. Es handelt sich um eine Kombination der minimalen Hemmkonzentration mit der Proportionsmethode. Die Durchführung erfolgt nach den Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitee (12), an deren Ausarbeitung Professor PETERSEN maßgeblich beteiligt war.

Als Nährboden wird der LÖWENSTEIN/JENSEN-Agar verwendet. Die Chemotherapeutika, die heute einer Prüfung unterzogen werden, sind bei nicht vorbehandelten Patienten ISONIAZID, STREPTOMYCIN, ETAMBUTOL, RIFAMPICIN. Bei Rezidivtuberkulosen werden alle Medikamente geprüft bzw. den speziellen Wünschen des Arztes angepaßt.

Bei der Durchführung der Bestimmung gilt es, zwei Testkonzentrationen zu prüfen:

- 1.) Die Testung einer neuen Nährbodencharge
- 2.) Die Prüfung der Patientenstämme.

Zu 1.):

Für den Kontrollstamm H 37 RV ist die minimale Hemmkonzentration (MHK) für jedes Medikament bekannt. Mit diesem Bakterienstamm werden die neu hergestellten Nährböden auf die Richtigkeit der Konzentration der Medikamente überprüft.

Zu 2.):

Von jedem Medikament genügt hier die Testung von 2 - 3 Konzentrationen im Gegensatz zur Prüfung der Nährbodencharge, bei der wesentlich mehr (5 - 8) Konzentrationen notwendig sind.

Bei der Herstellung der Bakteriensuspension für die Resistenzbestimmung wird eine Ausgangssuspension, die einer Dichte von 1mg Bakterienfeuchtgewicht/ml entsprechen soll, benutzt. Diese Aufschwemmung wird photometrisch mit einem Trübungsstandard, der einer entsprechenden Keimaufschwemmung entspricht, verglichen. Es erfolgt eine weitere Verdünnung der auf den Trübungsstandard eingestellten Ausgangssuspension um den Faktor 10. Es werden die Verdünnungsstufen 10^{-2} mg/ml (1) 10^{-3} mg/ml (2) und 10^{-4} mg/ml (3) benötigt.

Die Suspension (1) wird auf Nährböden mit INH, SM, PAS, EMP, RMP und TSC sowie auf die wirkstofffreie Wachstumskontrolle beimpft: Inoculum 10^{-3} mg.

Die Suspension (2) wird auf die Nährböden mit ETH, PTH, CM, CS, KM, VM, THC und PZA sowie die wirkstofffreie Kontrolle 2 verimpft: Inoculum 10^{-4} mg.

Die Suspension (3) wird auf die wirkstofffreie Kontrolle 3 verimpft, die für die Beurteilung der Sensibilität benötigt wird. Inoculum: 10^{-5} mg.

Die Bebrütungstemperatur beträgt 37°C , die Dauer 28 Tage. Bei unklaren Ergebnissen sollte man noch einmal nach 6 Wochen ablesen, die Kultur insgesamt 8 Wochen beobachten.

Die Ablesung erfolgt dadurch, daß die Zahl der Kolonien geschätzt wird. Man kann dabei nach folgendem Schema vorgehen:

++++ (4+)	=	Nährbodenoberfläche dicht bewachsen
+++ (3+)	=	aufgelockerter Rasen
++ (2+)	=	Rasen, je nach Dichte
+	=	Einzelkolonien mehr als 100
(+)	=	50 - 100 Kolonien
$\pm$	=	50 - 100 Kolonien

Bei Beachtung der angegebenen Methode ergibt das Inoculum 10^{-3} mg ein Wachstum von 3+ bis 4+; 10^{-4} mg 2+ bis 3+ und 10^{-5} mg + bis (+).

- a) Die Beurteilung erfolgt so, daß ein Stamm "sensibel" ist, wenn die kritische Konzentration nicht bewachsen ist oder das Wachstum wesentlich geringer ist als auf der Kontrolle 3 ($1/5$ der Kontrolle 3);
- b) Ein Stamm ist "resistent", wenn die "kritische Konzentration" stärker bewachsen ist als die Kontrolle 3, d.h., wenn die Zahl der Kolonien größer ist als 1% bzw. 10% der Beimpungsdosis.
- c) Ein Grenzfall liegt vor, wenn das Wachstum auf der kritischen Konzentration im Vergleich zur Kontrolle 3 geringer oder etwa gleich ist. Hier empfiehlt sich die Wiederholung der Prüfung, da ein Ergebnis nur mit Vorbehalt abzugeben ist.

Abb. 1 gibt eine Übersicht über die eben genannten Daten. Man sieht hier neben den kritischen Konzentrationen, der minimalen Hemmkonzentration, auch die kritischen Proportionen angegeben. Das ist der prozentuale Anteil der Keime aus dem Inoculum, deren Wachstum auf der "kritischen Konzentration" klinische Resistenz bedeutet (12).

Leider sind die Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees nicht verbindlich und werden in zu wenigen bakteriologischen Anstalten verwirklicht. So muß man warten, bis man mit einer genügend großen Anzahl anderer Krankenhäuser Ergebnisse über Resistenzprüfungen sinnvoll vergleichen kann (31).

1: Grundlagen für die Beurteilung der Sensibilitätsprüfungen

hemothe- apeut.	M H K H 37 Rv	Kritische		Wachstum auf der kritischen Konzentration		
		Konz.	Prop.	negat. oder < als Kontr. 3	etwa gleich wie auf Ko. 3 oder weniger	> als Ko. 3 (etwa 1/5)
INH	0,063	0,25	1 %	sensibel	Grenzfall	resistent
SM	1,0	4,0	1 %	sensibel	Grenzfall	resistent
EMB	0,5	1,0	1 %	sensibel	Grenzfall	resistent
RMP	2 - 4	32	1 %	sensibel	Grenzfall	resistent
PAS	0,125	0,5	1 %	sensibel	Grenzfall	resistent
TSC	0,5	1,0	1 %	sensibel	Grenzfall	resistent
ETH	8	16	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent
CM	8	16	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent
VM	8	16	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent
KM	4	8	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent
CS	8	16	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent
PZA XX	25-50	100	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent
THC XX	25-50	100	10 %	sensibel	Grenzfall	resistent

6.) Ergebnisse

I.) Allgemeine Bemerkungen zur Materialerfassung

Leider war es nicht möglich, bei der Erfassung der Daten Computerhilfe in Anspruch zu nehmen, wie das in der Arbeit R. HINKMANN versucht wurde. Das dort aufgestellte Programm erwies sich als schwierig in der sachlichen und personellen Durchführung. Selbst wenn alle "Programmkarten" von den Stationen ordentlich ausgefüllt worden wären, hätte es immer noch einer zusätzlichen Person zur Belegverschlüsselung bedurft. Aber auch das Programm an sich war sehr kompliziert, so daß HINKMANN bereits während der Ausarbeitung auf oft unüberwindbare Hindernisse stieß. Sie mußte nach Rücksprache mit den Programmierern einige Fragen ganz streichen, da sonst das Programm zu aufwendig geworden wäre.

Zur Erfassung der Daten über das gesamte Patientengut diente der von CUJNIK und BLAHA ausgearbeitete Lochbeleg. Er enthält neben Namen, Alter usw. alles Wichtige, was man sich auf einen Blick an medizinischen und therapeutischen Daten wünscht (Abb. 2). Auf dieser Karte werden alle Patienten, also auch jene ohne Tuberkulose, erfaßt und zentral von der L.V.A. ausgewertet.

ZENTRALKRANKENHAUS GAUTING
LVA OBERBAYERN

LOCHBELEG

KENN-NR JAHR LVA TAG MON JAHR A Abb.

Name: KA Geburtsort: 7012 Beruf seit: 27 Postleitzahl: 27 Versicherter: 27 Kostenträger: 27	Station: KA Geborene: 19100 Geb.Ort: NEHRL. SERUF 15 Religion: 26 Personennr.: 27 Anschrift: 33 Nationalität: 34 Nächster Angehöriger: 35 Krankenkasse: 36	ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 37 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 38 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 39 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 40 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 41 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 42 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 43 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 44 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 45 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 46 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 47 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 48 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 49 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 50 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 51 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 52 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 53 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 54 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 55 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 56 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 57 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 58 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 59 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 60 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 61 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 62 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 63 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 64 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 65 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 66 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 67 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 68 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 69 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 70 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 71 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 72 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 73 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 74 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 75 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 76 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 77 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 78 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 79 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 80 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 81 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 82 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 83 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 84 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 85 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 86 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 87 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 88 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 89 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 90 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 91 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 92 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 93 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 94 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 95 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 96 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 97 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 98 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 99 ANLAß DER HEILSUCHSUNG: 100
--	---	---

Verschlüsselt:

geprüft:

Stat. Arzt:

Bei der Untersuchung der Krankengeschichte der Resistenzpatienten konnte die im Zentralkrankenhaus Gauting eingeführte Therapiekarte verwendet werden. Sie wird sofort bei Beginn der Behandlung des Patienten vom Stationsarzt angelegt und monatlich weitergeführt. (Abb. 3). Anhand dieser Chemotherapiekarte lassen sich Vorbehandlung, Befunde bei der Aufnahme sowie der Verlauf des jetzigen Heilverfahrens ersehen. Nach Entlassung des Patienten wird die Karte zur Dokumentation weitergeleitet, wo sie auf die bereits erwähnten Lochbelege übertragen wird.

Name:
Vorname:
geb. am:

Mädchenname:
Beruf:
Berufl. Exposition:
Datum der Erstfeststellung:
wie:

wievielftes HV:

Vorbehandlung:

Jahr:	Med.	Jan.	Feb.	März	Apr.	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RPM												
	EBM												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Bei Aufn.:
Nebenerkrankungen:
Operationen:

Bei Entl.:
Diagnostische Eingriffe:

Name:

Vorname:

geb. am:

Mädchenname:

Beruf:

Berufl. Exposition:

Datum der Erstfeststellung:

wie:

wieviertes HV:

Vorbehandlung:

Jahr:	Med.	Jan.	Feb.	März	Apr.	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RPM												
	EBM												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Operative Vorbehandlung:

Beurteilung der
Vorbehandlung:

Bei Entl.:

Nebenkrankungen:

Operationen:

Bei Aufh.:

Diagnostische Eingriffe:

II. Daten über das Gesamtpatientengut

In der Gesamtkartei wurden 1971 1245 Patienten, 1972 1124 Patienten erfaßt, die sich in dieser Zeit einer tuberkulostatischen Behandlung unterzogen. Davon sind 1971 220 (17,6%) jünger als 25 Jahre, 1972 sogar 239 (21,6 %). Dem gegenüber steht der Rückgang der Tuberkulosen bei über 55-Jährigen von 384 (31,6 %) auf 333 (29,9 %).

Gesamtzahl der 1971/72 behandelten Patienten

Tabelle 1a

1971

Jahre	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
M	146	306	209	290	951
W	74	69	47	104	294
GES	220 = 17,6%	375 =30,1%	256=20,6%	394=31,6%	1245

Tabelle 1b

1972

Jahre	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
M	169	250	283	242	844
W	70	70	49	91	280
GES	239 = 21,6%	320=28,4%	232=20,6%	333=29,9%	1124

Die Zahl der jugendlichen Tuberkulosen liegt sicher noch höher, wenn man bedenkt, daß in den Zahlen keine Patienten unter 15 Jahren enthalten sind. Die Spalte - 25 Jahre umfaßt also nur 10 Jahrgänge, während die für die über 55Jährigen mindestens 20 Jahrgänge enthält. Errechnet man die durchschnittliche Anzahl der Patienten pro Jahrgang, dann erhält man folgendes Bild:

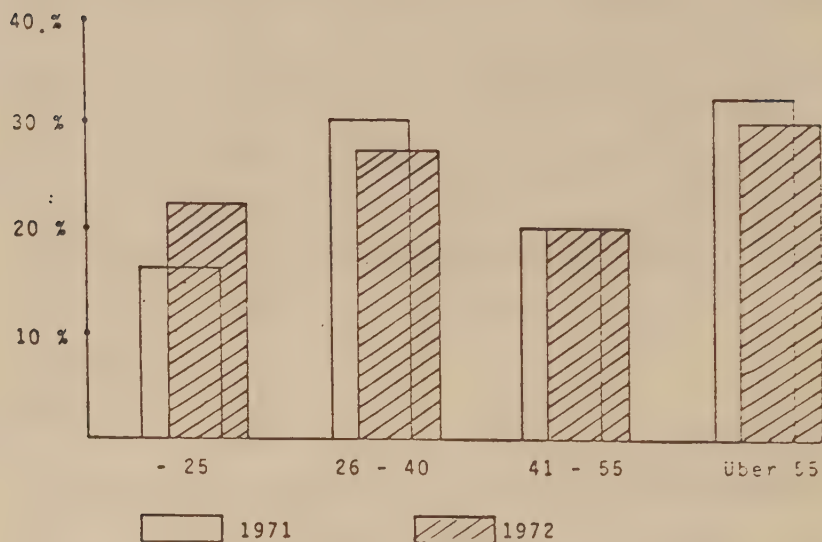
Tabelle 2

Jahr	Alter	Patienten	Patienten/Jahrgang
1971	- 25	220	22
	26 - 40	375	25
	41 - 55	256	17
	über 55	394	20
1972	- 25	239	24
	26 - 40	320	21
	41 - 55	232	15
	über 55	333	16

Abbildung 4 verdeutlicht in einer Graphik die Altersverteilung der Patienten 1971/72. Sie zeigt eine Verschiebung zum jugendlichen Tuberkulösen, mit dem Gipfel um 26 - 40 Jahren.

ABBILDUNG 4

ALTERSVERTEILUNG BEI PATIENTEN 1971/72:



Das Verhältnis M : W betrug 1971 sowie 1972 etwa 3 : 1.
Bei einem Bevölkerungsverhältnis von 2 : 1 bleibt die
Tuberkulose weiterhin eine bevorzugte Männerkrankheit.

Verhältnis:	M	:	W
1971	75,4 %	:	24,6 %
1972	75,0 %	:	25,0 %

Der Patientenrückgang belief sich

von 1970 auf 1971 auf 33,4 %

von 1971 auf 1972 auf 10,8 %.

Dies entspricht der allgemeinen Situation, d.h.

die Zahl der Patienten geht weiter zurück, wenn auch
nicht mehr so stark.

Tabelle 3:

Anzahl der HV aller Patienten:

1971

männlich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES.
1HV	132	232	134	157	655 68,8%
MHV	14	74	75	133	296 31,2%
weiblich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES.
1HV	66	53	31	64	214 72,8%
MHV	8	16	16	40	80 27,2%

Gesamt 1971: 69,7% 1HV; 30,3% MHV

1972

männlich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES.
1HV	161	194	122	143	620 74,6%
MHV	8	56	61	99	244 25,4%
weiblich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES.
1HV	66	57	38	71	232 82,2%
MHV	4	13	11	20	48 17,2%

Gesamt 1972: 75,8% 1HV; 24,2% MHV

Die Ergebnisse der Tabellen 4a und b sind mit der erkennbaren Tendenz zu sinkender Aufenthaltsdauer vor allem für den Therapeuten erfreulich. Die Aufenthaltsdauer eines Patienten ist nicht nur Indikator für die Effektivität eines Medikamentes, sondern auch Indiz für die optimale Behandlung durch den Arzt.

1970 mußte ein Tuberkulosekranker noch durchschnittlich 5,5 Monate stationär behandelt werden; 1972 konnte er bereits nach 3,4 Monaten entlassen werden. Weibliche Patienten hatten durchwegs eine kürzere Behandlungsdauer als die männlichen Tuberkulosekranken. Die längere Aufenthaltsdauer der MHV ist erklärlich.

Tabelle 4a:

Durchschnittliche Aufenthaltsdauer (aller Patienten)
in Monaten

1971

männlich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	5,0	4,8	4,1	4,1	4,5
MHV	3,0	3,0	4,0	3,3	3,4
weiblich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	4,6	4,3	4,7	4,5	4,5
MHV	2,0	2,5	4,2	3,0	3,0

Ein männlicher Patient durchschnittl. 4,2 Monate;
Ein weiblicher Patient durchschnittl. 4,1 Monate;
= 4,2 Mon/Patient

Tabelle 4b:

1972:

männlich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	3,6	4,4	4,9	4,6	4,3
MHV	1,6	3,3	3,0	3,1	3,0
weiblich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	3,5	3,5	3,8	3,8	3,6
MHV	2,5	2,4	2,3	2,1	2,2

Ein männlicher Patient durchschnittl. 4,0 Monate;
Ein weiblicher Patient durchschnittl. 3,4 Monate;
= 3,8 Mon/Patient

Um Vergleichszahlen für die Ergebnisse bei Patienten mit resistenten Keimen zu erhalten, war es zunächst notwendig, die Patienten mit Bakterienausscheidung zu erfassen.

Tabelle 5 zeigt die Resultate nach Altersgruppen gegliedert. Insgesamt wurden 1971 bei 657 Patienten = 52,7% (1972: 659 = 58,9%) Mycobakterien isoliert.

Im Zuge der Erhöhung des Anteils der Offentuberkulösen scheint auch der Prozentsatz der Jugendlichen an den Tuberkulösen mit Bakterienausscheidung im Anwachsen zu sein.

Tabelle 5:

Altersverteilung von Patienten mit Bakterienausscheidung

Alter	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES	%
1971	16,7%	35,0%	18,9%	29,4%	657	52,7
1972	22,3%	32,0%	20,2%	25,5%	659	58,5

Ein bemerkenswertes Resultat liefert Tabelle 6. In ihr wurden die Patienten mit positivem Sputumbefund mit der Gesamtpatientenzahl ihrer jeweiligen Altersgruppe verglichen.

Es ergibt sich, daß 1971 gegenüber 1972 in allen Altersklassen ein Ansteigen des Nachweises von TB-Bakterien zu registrieren ist. Diese Steigerung ist mit 12% am stärksten wiederum bei den Jugendlichen. Die anderen Gruppen stehen aber mit ihren Steigerungssätzen nur wenig nach.

Am häufigsten konnte bei der Altersgruppe der 26- bis 40-Jährigen ein positiver Sputumbefund festgestellt werden:

Tabelle 6:

Anteil der Patienten mit Bakterienausscheidung, bezogen auf die Gesamtzahl der einzelnen Altersgruppen

Alter	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55
1971	50,0%	61,4%	48,5%	49,0%
1972	62,0%	64,0%	57,0%	52,0%

III. Ergebnisse bei Patienten mit resistenten Keimen⁺

a) Allgemeine Daten über Kranke mit sensibilitätsgeminderten Bakterien

Zur Einführung werden wie für die Gesamtpatientenzahl die Ergebnisse der Resistenzprüfungen in einer Übersicht zusammengefaßt, die Auskunft über Alter und Anzahl der Patienten sowie die durchschnittliche Aufenthaltsdauer und Zahl ihrer Heilverfahren gibt.

In Tabelle 7 fällt für 1972 der starke Anstieg der jugendlichen Patienten mit resistenten Bakterienstämmen auf.

Prozentual gesehen bilden sie die größte Gruppe unter den Patienten mit resistenten Bakterienpopulationen. Es ist mit einer Erhöhung von 12,1% 1971 auf 23,8% 1972 eine Verdopplung der Resistenzen bei Patienten unter 25 Jahren aufgetreten.

Die Gesamtzahl der "R-Patienten" kann mit 114 = 18,9% 1971 und 109 = 18,3% 1972 als gleich groß angesehen werden.

⁺) In den folgenden Kapiteln wird, um die ständige Wiederholung der Formulierung "Kranke mit sensibilitätsgeminderten Bakterien" oder ähnlich langwierige Umschreibungen zu vermeiden, als Abkürzung der Ausdruck "R-Patienten" und für Kranke, deren Bakterien sensibel sind, der Ausdruck "S-Patienten" verwendet.

Tabelle 7a:

Anzahl der "R-Patienten" 1971: 114 (18,9%)

- Bezogen auf 601 Patienten mit R Bestimmungen -

	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
männlich	9	38	19	29	95
weiblich	2	5	4	8	19
GES	11 12,1%	43 25,3%	23 24,5%	37 27,7%	114

Verhältnis M : W = 83% : 17%.

Tabelle 7b:

Anzahl der "R-Patienten" 1972: 109 (18,3%)

- Bezogen auf 596 Patienten mit R Bestimmungen -

	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
männlich	16	32	20	24	92
weiblich	7	4	1	5	17
GES	23 23,8%	36 23,2%	21 20,8%	29 21,8%	109

Verhältnis M : W = 84% : 16%.

Die Tabellen 8a und 8b zeigen ein ähnliches Bild wie Tabelle 3. Zu verzeichnen ist ein Anstieg der Erstheilverfahren 1971 gegenüber 1972. Deutlich wird hier auch wieder der sprunghafte Anstieg der jungen Patienten im Krankengut der Resistenten. 1972 sind bereits über zwei Drittel der Patienten, deren Bakterien eine oder mehrere Resistenzen aufweisen, unter 40 Jahre alt.

Tabelle 8a:

Anzahl der HV (R-Patienten), gegliedert nach Altersgruppen

1971: 114 "R-Patienten"

	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	8	25	9	13	55 6,1%
MHV	3	18	14	24	59 15,7%

Tabelle 8b:

1972: 109 "R-Patienten"

	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	20	22	9	11	62 16,1%
MHV	3	14	12	18	47 16,1%

Mit gegenüber früheren Jahren wesentlich kürzerer Aufenthaltsdauer können die "R-Patienten" auch jetzt noch nicht rechnen (Tabellen 9a und 9b). Zwar ist eine zeitliche Reduktion der Aufenthaltsdauer eingetreten, der Patient muß aber mit etwa 5,8 Monaten (1971) und 5,6 Monaten (1972) im Durchschnitt etwa zwei Monate mehr an Behandlungsaufwand in Kauf nehmen als ein Patient, der sensible Bakterien ausscheidet.

Tabelle 9a:

Durchschnittliche Aufenthaltsdauer eines "R-Patienten"

1971

männlich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	5,1	6,1	6,0	6,6	6,6
MHV	7,0	5,8	6,1	5,2	5,5
weiblich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	4,0	5,3	6,0	6,6	5,7
MHV	5,0	6,5	7,0	4,4	5,3

Ein männlicher Patient durchschnittlich 5,8 Monate,
Ein weiblicher Patient durchschnittlich 5,5 Monate,
= 5,8 Mon./Patient

Tabelle 9b:

1972

männlich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	5,4	6,1	6,3	5,3	5,8
MHV	4,5	5,5	5,7	5,0	5,3
weiblich	- 25	26 - 40	41 - 55	über 55	GES
1 HV	4,8	3,7		12,2	6,8
MHV	3,0	5,0	2,0	2,0	3,2

Ein männlicher Patient durchschnittlich 5,6 Monate,
Ein weiblicher Patient durchschnittlich 4,0 Monate,
= 5,5 Mon./Patient

b) Auswertung der Resistenzprotokolle

Als Material stehen die Ergebnisse der Sensibilitätsprüfungen 1971/72 des Instituts für Laboratoriumsdiagnostik der L.V.A. des Zentralkrankenhauses Gauting zur Verfügung. (Leiter: Ober-Med.Dir. Professor Dr. K.F. PETERSEN). Aus den Protokollen wurden von 601 (1971) und 596 (1972) Patienten mit Resistenzbestimmungen für 1971 114, für 1972 109 Kranke mit sensibilitätsgeminderten Bakterien ermittelt.

Die Differenz zur Gesamtzahl der 1971/72 behandelten Personen und den vorgenommenen Empfindlichkeitsprüfungen erscheint etwas zu groß, zumal in den vorhergehenden Ausführungen die Resistenzbestimmung für jeden Patienten propagiert wurde. Tatsächlich konnten aber in den beiden untersuchten Jahren nur von etwa der Hälfte der eingelieferten Untersuchungsproben verwertbare Ergebnisse erzielt werden. Der Grund hierfür waren verunreinigte Proben oder fehlendes Wachstum auf den Nährböden. Ein Großteil der Patienten schied von vorneherein aus, da bei ihnen keine Bakterien isoliert werden konnten (3).

Aus der folgenden Aufstellung (Tabelle 10)
ersieht man, mit welchem Anteil die
R-Patienten am Krankengut vertreten sind.

Tabelle 10a:

1971

Anzahl der R-Bestimmungen: 601; davon 114 (18,9%) resistent.

Anzahl der 1 HV:	462	
Davon R:	55	= 11,9% 1HV erwiesen sich als R
Anzahl der MHV:	139	
Davon R:	59	= 42,4% MHV erwiesen sich als R

Tabelle 10b:

1972

Anzahl der R-Bestimmungen: 596; davon 109 (18,3%) resistent.

Anzahl der 1 HV:	478	
Davon R:	62	= 12,9% 1 HV erwiesen sich als R
Anzahl der MHV:	118	
Davon R:	47	= 40,0% MHV erwiesen sich als R

Über die Verteilung der Resistenzen auf die verschiedenen
Medikamente informiert Tabelle 11:

Tabelle 11:

Verteilung der Resistenzen auf die Mittel

<u>1971</u>				<u>1972</u>			
INH	73	=	35,0%	INH	65	=	36,2%
SM	54	=	25,8%	SM	32	=	17,8%
EMB	28	=	13,4%	EMB	22	=	12,2%
RMP	10	=	4,8%	RMP	9	=	5,0%
ETH/PTH	15	=	7,2%	ETH/PTH	29	=	16,2%
PAS	13	=	6,2%	PAS	10	=	5,5%
CM	9	=	4,3%	CM	3	=	1,6%
CS	7	=	3,3%	CS	10	=	5,5%

In beiden Jahren liegt ISONIAZID mit Abstand an der Spitze des Resistenzspektrums, gefolgt von STREPTOMYCIN, ETAMBUTOL, ETHIONAMID/PROTHIONAMID. Die Ergebnisse der beiden Jahre stimmen im großen und ganzen überein, sieht man von der Verminderung von STREPTOMYCIN von 25,8% auf 17,8% und der Steigerung von ETHIONAMID/PROTHIONAMID von 7,2% auf 16,2% ab.

Die Ursache für das rückläufige Resistenzaufkommen bei STREPTOMYCIN ist unklar und muß noch diskutiert werden. Für die auffallend hohe Zahl der ETHIONAMID/PROTHIONAMID-Resistenzen im Jahre 1972 sind wahrscheinlich Schwierigkeiten bei der Herstellung der Nährböden für dieses Medikament verantwortlich. (Nach Mitteilung von PETERSEN tritt bei diesem Mittel eine sehr rasche Inaktivierung (3 bis 4 Wochen) ein, so daß nach dieser Zeit die Keime keine wesentliche Hemmung mehr erfahren.

Handelt es sich noch dazu um Nährböden, die bereits einige Zeit vor der Beimpfung fertiggestellt wurden, muß man annehmen, daß durch die verminderte Hemmaktivität des beigemischten Medikaments ETH/PTH ein größerer Prozentsatz an resistenten Populationen erscheint als dies tatsächlich der Fall ist.)

- Ergebnisse bei Erstheilverfahren mit
sensibilitätsgeminderten Bakterien

Von den Patienten, die 1971 bzw. 1972 zur Behandlung in das Zentralkrankenhaus Gauting eingewiesen wurden, befanden sich 1971 462, 1972 478 Patienten, bei denen eine Sensibilitätsprüfung durchgeführt wurde, zum ersten Mal in Behandlung wegen einer Tuberkulose.

Zu Beginn der Therapie wiesen die Bakterien von 1971 44 - das sind 9,5% - und 1972 55 Kranken - das sind 11,3% - eine Resistenz gegen ein oder mehrere Mittel auf.

Primärresistenzen

- 1971 erwiesen sich von 462 geprüften Bakterienstämmen
44 Populationen bei 1HV = 9,5 % als primärresistent
- 1972 erwiesen sich von 478 geprüften Bakterienstämmen
55 Populationen bei 1HV = 11,3% als primärresistent
-

Tabelle 12 zeigt, mit welchem Anteil man bei 1HV mit Resistenzen bei den einzelnen Medikamenten rechnen muß. Aus dem Rahmen fällt auch hier wieder das Ergebnis 1972 für ETHIONAMID/PROTHIONAMID.

Tabelle 12:

Anteil der Medikamente in Prozent an den Resistenzen
(Erstbehandlung)

<u>1971</u>				<u>1972</u>			
INH	24	=	5,2%	INH	30	=	6,2%
SM	19	=	4,1%	SM	15	=	3,1%
EMB	7	=	1,5%	EMB	4	=	0,8%
RMP	1	=	0,2%	RMP	1	=	0,2%
ETH/PTH	4	=	0,9%	ETH/PTH	15	=	3,1%
PAS	3	=	0,6%	CM	1	=	0,2%
CS	4	=	0,9%	CS	3	=	0,6%

Die folgenden Aufstellungen bringen eine Aufschlüsselung der Medikamente bei 1HV:

Tabelle 13: zeigt die Verteilung auf die Mittel bei Mono-Resistenz.

Tabelle 14: Überraschend ist bei der Gruppe der 1HV auch die Anzahl der Zweifach-Resistenzen noch sehr groß.

Tabelle 15: Diese Übersicht enthält Resistogramme, die aus dem Rahmen fallen. (Z.B. eine Vierfach-Resistenz 1971 oder eine Sechsfach-Resistenz 1972 bei 1HV). In beiden Fällen lag keine Identifizierung des Bakterientyps vor. Besonders im Fall der Sechsfachresistenz muß angenommen werden, daß es sich nicht um M.Tuberculosis, sondern vielleicht um atypische Mykobakterien handelt.

Aufschlüsselung der Medikamente
1971 bei 55 1HV

Tabelle 13a: Mono-Resistenz: 38 Fälle
INH 18; SM 9; EMB 4; ETH/PTH 3; CS 2; CM 2.

Tabelle 14a: Zweifach-Resistenz: 11 Fälle
INH-SM 4 SM-ETH/PTH 1 INH-CS 1
INH-EMB 2 SM-PAS 1
INH-PAS 1 SM-CM 1

Tabelle 15a: Dreifach-Resistenz und mehr: 6 Fälle

INH-SM-EMB 2 INH-SM-RMP-EMB 1
INH-SM-CM 1 INH-SM-PAS-CM 1
INH-SM-RMP 1

Aufschlüsselung der Medikamente
1972 bei 62 1HV

Tabelle 13b: Mono-Resistenz = 48 Fälle
INH; SM 10; EMB 2; ETH/PTH 10; CS 2;

Tabelle 14b: Zweifach-Resistenz: 8 Fälle
INH - SM 2 INH - RMP 1
INH - ETH/PTH 2 INH - EMB 1
INH - PAS 1 PAS - ETH/PTH 1

Tabelle 15b: Dreifach-Resistenz und mehr: 6 Fälle

INH - RMP - EMB	1	INH - SM - ETH/PTH	1
INH - PAS - EMB	1	INH - CS - ETH/PTH	1
INH - SM - EMB	1	INH-SM-ETH/PTH/PTM-	1
		EMB-CS-CM	

Zum Abschluß des Kapitels über Erstheilverfahren gibt Tabelle 16 eine Übersicht über Mono- und Mehrfach-Resistenz. Es zeigt sich deutlich, daß bei 1HV die Sensibilitätsminderung gegen ein Mittel im Vordergrund steht, aber daß wir in vielen Fällen auf multiresistente Bakterienpopulationen treffen. Die Zahlen der beiden Jahre kann man für Patienten, deren Keime eine mehrfache Resistenz aufweisen, als unverändert bezeichnen. Demgegenüber besteht ein leichtes Ansteigen der Mono-Resistenzen bei Erstheilverfahren für 1972.

Tabelle 16:

<u>1971</u>	Resistent gegen 1 Mittel:	8,2 %
	Resistent gegen 2 Mittel:	2,4 %
	Resistent gegen 3 und mehr Mittel:	1,3 %
 <u>1972</u>	 Resistent gegen 1 Mittel:	 10,0 %
	Resistent gegen 2 Mittel:	1,7 %
	Resistent gegen 3 und mehr Mittel:	1,2 %.

- Ergebnisse bei Mehrfachheilverfahren
(Resistente Bakterienstämme)

Von den Patienten mit mehrmaligem Krankenhausaufenthalt oder längerer ambulanter Vorbehandlung zeigten 1971 42,4% und 1972 40% der Fälle eine Resistenz.

Tabelle 17 zeigt uns die unterschiedliche Verteilung von Mono- und Mehrfach-Resistenzen bei MHV im Gegensatz zu 1HV.

Es ist bemerkenswert, daß kaum Resistenzkombinationen gegen zwei Mittel zu finden sind. Vorherrschend ist, wie in Tabelle 16, auch hier die Einfach-Resistenz; stark vertreten ist aber auch die Vielfach-Sensibilitätsminderung bei den Rezidiv-Tuberkulosen.

Tabelle 17:

<u>1971</u>	Resistent gegen 1 Mittel	21,6%
	Resistent gegen 2 Mittel	5,8%
	Resistent gegen 3 und mehr Mittel	15,1%
<u>1972</u>	Resistent gegen 1 Mittel	22,1%
	Resistent gegen 2 Mittel	7,6%
	Resistent gegen 3 und mehr Mittel	10,2%

Die Aufschlüsselung nach den einzelnen Medikamenten bei Mono-, Zweifach- und Mehrfachresistenzen

geben die Tabellen 18, 19 und 20 wieder.
 Wie auch vorher bei den Erstheilverfahren,
 ist in nahezu allen Mehrfach-Sensibilitäts-
 minderungen die Kombination INH-SM enthalten.
 Zusammengerechnet bei 1HV und MHV ist diese
 Kombination 1971/72 in 51 Fällen an 82 Viel-
 fachEmpfindlichkeitsminderungen beteiligt.
 Dies entspricht einem Prozentsatz von etwa
 66%. Bei den Dreifach- und Mehrfach-Resistenzen
 fiel besonders die Kombination INH-SM-EMB
 ins Auge. Sie war 1971/72 mit 60% vertreten.

Aufschlüsselung der Medikamente

1971: 59 MHV

<u>Tabelle 18a:</u>	<u>Monoresistenz:</u>	30 Fälle		
	INH	15	ETH/PTH	3
	SM	6	CM	1
	EMB	4	RMP	1

<u>Tabelle 19a:</u>	<u>Zweifachresistenz:</u>	8 Fälle		
	INH-SM	3	SM/RMP	1
	INH-ETH/PTH	2	ETH/PTH-CS	1
	INH-PAS	1		

Tabelle 20a: Dreifachresistenz und mehr: 21 Fälle

INH-SM-EMB	4
INH-SM-PAS	3
INH-SM-CS	1
INH-SM-RMP	1
INH-SM-ETH/PTH	1
EMB-SM-ETH/PTH	1
INH-SM-ETH/PTH-CM	1
INH-SM-EMB-RMP	2
INH-SM-EMB-ETH/PTM	2
INH-SM-EMB-PAS	1
INH-SM-EMB-PAS-ETH/PTH	1
INH-SM-EMB-PAS-RMP-CM	1
INH-SM-EMB-PAS-RMP-ETH/PTH	1
INH-SM-EMB-PAS-RMP-ETH/PTH-CS-CM	1

1972: 47 MHV

Tabelle 18b: Monoresistenz: 26 Fälle

INH	12
SM	3
EMB	5
ETH/PTH	3
CS	2
RMP	1
PAS	1

Tabelle 19b: Zweifach-Resistenz: 9 Fälle

INH-SM	3
INH-CS	2
INH-RMP	1
INH-ETH/PTH	1
INH-PAS	1
RMP-EMB	1

Tabelle 2Ob: Dreifach-Resistenz und mehr: 12 Fälle

INH-SM-ETH/PTH	1
INH-EMB-ETH/PTH	1
INH-SM-EMB-ETH/PTH	2
INH-SM-EMB-PAS	1
INH-SM-EMB-RMP	1
INH-SM-PAS-ETH/PTH-CS	2
INH-SM-EMB-RMP	1
INH-SM-EMB-PAS	1
INH-SM-EMB-CS-CM	1
INH-CM-EMB	1

c) Spezielle Resistenzergebnisse von INH, SM, EMB, RMP

Besonderes Augenmerk richten die Kliniker zur Zeit auf die Entwicklung der Sensibilitätsverhältnisse der Medikamente ISONIAZID, STREPTOMYZIN, ETAMBUTOL, RIFAMPICIN. Sie werden als wichtigste Medikamente bei der Bekämpfung der Tuberkulose eingesetzt, einmal wegen ihrer starken Wirkung, zum anderen wegen ihrer relativ guten Verträglichkeit. So ist das Ausmaß, in dem sie unter den resistenten Medikamenten auftauchen, ein Gradmesser für ihre Wirksamkeit. Es muß daher vermieden werden, daß sich nach dem relativ hohen Anteil von ISONIAZID und STREPTOMYCIN auch ETAMBUTOL und RIFAMPICIN noch weiter in die Spitzengruppe der resistenten Mittel verschieben.

Tabelle 21 soll veranschaulichen, in welchem Maße diese 4 Tuberkulostatika an Einfach-, Zweifach- und Dreifach-Resistenzen beteiligt sind:

Tabelle 21a:

Verteilung der Mittel INH, SM, EMB, RMP auf MONO-, Zweifach- und Mehrfach-Resistenzen

1971

1HV	Mono R	2-fach R	Mehrfach R	GES	%
INH	17	8	6	31	48,4
SM	9	7	6	22	34,3
EMB	4	2	3	9	14,1
RMP	./.	./.	2	2	3,2
MHV					
INH	16	6	20	42	41,5
SM	6	4	22	32	31,7
EMB	4	./.	15	19	18,8
RMP	1	1	6	8	8,0

Tabelle 21b:

1972

1HV	Mono R	2-fach R	Mehrfach R	GES	%
INH	21	6	6	33	55,0
SM	10	3	3	16	26,6
EMB	2	1	4	7	11,6
RMP	2	1	1	4	6,8
MHV					
INH	12	8	12	32	47,0
SM	3	3	10	16	23,5
EMB	5	1	9	15	22,0
RMP	1	2	2	5	7,5

In den Aufstellungen 21a und 21b von 1971/72 spiegelt sich das "Alter" des Medikamentes wider. Es ist verständlich, daß das Mittel, das als letztes in die Therapie Eingang gefunden hatte - RIFAMPICIN (RMP) - auch den geringsten Anteil bei den verschiedenen Resistenzen besitzt. Ein weiterer Grund dafür könnte jedoch auch seine fehlende Kreuzresistenz sein.

Wie in Tabelle 11 macht sich auch hier der Trend bemerkbar, daß ISONIAZID eindeutig das am stärksten vertretene Medikament mit resistenten Ergebnissen und weiter zunehmender Tendenz ist. Auffällig erscheint wiederum der Rückgang von STREPTOMYCIN sowohl bei Erst- als auch bei Wiederholungsheilverfahren.

Erwähnenswert erscheinen noch die folgenden zwei Feststellungen (Tabelle 22 und 23).

Bei einem Vergleich der vier oben genannten Hauptmedikamente mit den restlichen bei einem Resistogramm geprüften Tuberkulostatika ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

Tabelle 22: Verhältnis der 4 Hauptmedikamente
zu den übrigen Tuberkulostatika bei
Resistenzergebnissen

<u>1971:</u>	79,0%	Hauptmedikamente
	21,0%	Restliche Mittel
<u>1972:</u>	71,2%	Hauptmedikamente
	28,8%	Restliche Mittel.

Es ist also ein Rückgang der Grundtherapiemittel bei den sensibilitätsgeminderten Medikamenten von etwa 8% zu verzeichnen. Diese Feststellung läßt auf ein besseres und umsichtigeres Therapieren mit ISONIAZID, STREPTOMYCIN, RIFAMPICIN und ETAMBUTOL schließen.

Tabelle 23: Anteil der 4 Hauptmedikamente an
Resistenzergebnissen bei IHV und MHV

<u>1971:</u>	1HV 38,8%;	MHV 61,2%;
<u>1972:</u>	1HV 46,9%;	MHV 53,1%.

Konnte man schon früher eine Zunahme der Primärresistenzen feststellen, so zeigt sich hier deutlich ein Ansteigen des Anteils der 4 Medikamente INH, SM, EMB, RMP bei 1HV von 38,8% 1971 auf nahezu 47% 1972. Bei den MHV dagegen ist ein Rückgang von 61% auf 53% zu beobachten.

Es wird also deutlich, daß bei MHV nicht mehr im gleichen Maße, wie noch vor einigen Jahren mit einer Resistenz bei den oben genannten Medikamenten zu rechnen ist.

Während der Behandlung im Berichtskrankenhaus sollte nach den heutigen Maßstäben eine Resistenzentwicklung nicht mehr möglich sein. Daß es trotzdem der Fall ist, zeigt Tabelle 24:

Tabelle 24: Zahl der Patienten, bei denen sich während
der Behandlung eine Resistenz entwickelt hat

Gesamt:

<u>1971:</u>	9	1HV : INH 4; SM 2; EMB 1; PAS 1; CM 1;
	<u>10</u>	MHV : INH 1; SM 3; EMB 3; E/PTH 2; CM 1
	19	

Tabelle 24b: Gesamt:

<u>1972:</u>	4	1HV : INH 1; SM 1; EMB 2;
	<u>9</u>	MHV : INH 1; SM 2; EMB 2; PAS 1;
	13	RMP 2; CS 1

Die Ursachen für solche Entwicklungen einer Sensibilitätsminderung sind sicherlich bei den Patienten zu suchen.

Die Tabelle 24 zeigt zurückgehende Ziffern. Gegenüber 18 Patienten im Jahre 1971 entwickelten 1972 nur noch 13 eine Resistenz im Laufe ihrer Behandlung. Auffallend ist der minimale Anteil des weiblichen Geschlechts. In beiden Jahren war nur jeweils ein weiblicher Patient zu registrieren, bei dem eine Sensibilitätsminderung entstand.

Die Ergebnisse der Tabelle 24 zeigen, daß 16,7% von den 1971 festgestellten Empfindlichkeitsminderungen erst während der Therapie auftraten. Die entsprechende Zahl für 1972 lautet 11,9%.

Verglichen mit der Gesamtzahl der behandelten Patienten mußte 1971 bei 3,1%, 1972 bei 2,2% eine Resistenzentwicklung während der Behandlung beobachtet werden. Die Ergebnisse nähern sich damit einer untersten Grenze. Es ist sicher unmöglich, ein Nullresultat zu erreichen. Therapieversager wird es, aus welchen Gründen auch immer, ständig geben.

Tabelle 25 gibt Auskunft über die "Chance" eines Patienten, mit einem Medikament anbehandelt zu werden, gegen das sich später eine Resistenz herausstellt:

Tabelle 25: Zahl der Patienten, die mit einem Mittel anbehandelt wurden, gegen das sich später eine Resistenz herausstellte

<u>1971:</u>		männlich	weiblich	GES	
1HV	28	1HV	6	34	7,4%
MHV	13	MHV	3	16	11,5%

<u>1972:</u>		männlich	weiblich	GES	
1HV	37	1HV	10	47	9,5%
MHV	9	MHV	2	11	9,3%

1972 wurden bei Mehrfach-Heilverfahren nur noch 9,3% gegenüber 11,5% im Jahre 1971 mit einem Medikament behandelt, gegenüber dem die Bakterien später eine Resistenz aufwiesen. Eine Ursache dafür ist die genauere Chemotherapie-Anamnese und die Erfassung der Krankengeschichte der MHV.

Tabelle 25 läßt erkennen, daß es immer schwieriger wird, bei 1HV eine gute Anfangskombination zu finden, wenn sich die Ergebnisse in dieser Richtung weiterentwickeln.

d) Sputumkonversion bei S-Patienten und R-Patienten

Von großer Bedeutung, vor allem in epidemiologischer Hinsicht, ist das Eintreten der Sputumkonversion bei tuberkulösen Personen.

Man könnte annehmen, daß sich die Sputumnegativierung bei einem Patienten mit sensibilitätsgeminderten Bakterien schwieriger gestalten wird, daß sie längere Zeit erfordert und daß mehr Therapieversager zu registrieren sind als dies bei den Bakterienausscheidern mit sensiblen Keimen der Fall ist. Die Überlegungen mögen bisher (1970/71) ihre Richtigkeit gehabt haben. Aber wie Tabelle 26b zeigt, ergibt sich für 1972 eine andere Entwicklung:

Tabelle 26a: Konversion: Vergleich alle Patienten
- R Patienten

1971:

Monate	3	4	5	6	Ø
Sensibel	77,4%	84,6%	87,6%	89,2%	10,8%
R	80,9%	83,1%	84,0%	88,6%	11,4%

Tabelle 26b:

1972:

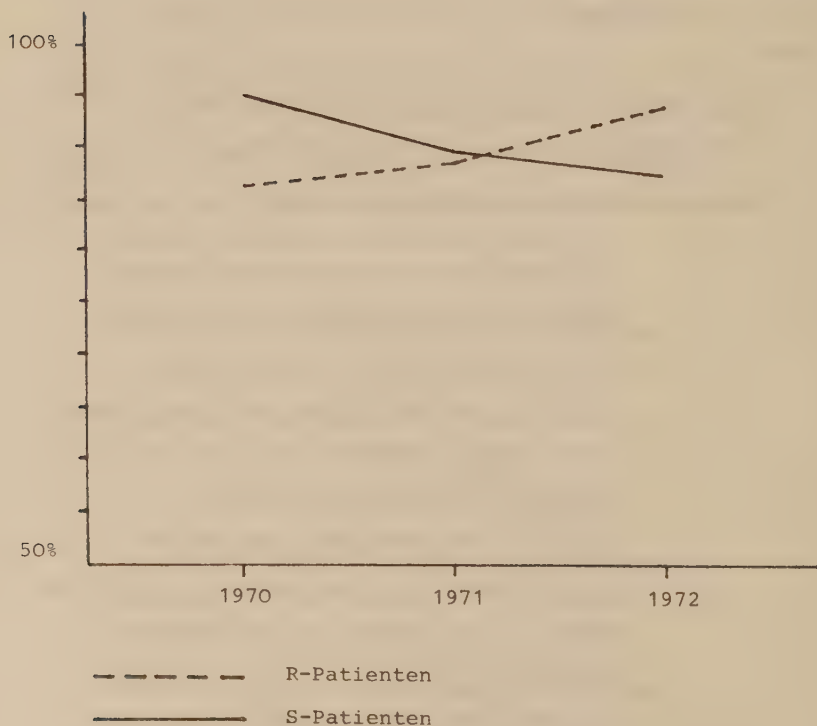
Monate	3	4	5	6	Ø
Sensibel	72,9%	83,0%	86,0%	87,5%	12,5%
R	90,0%	92,0%	92,0%	94,5%	5,5%

Beim Vergleich der Konversionen zwischen Patienten mit sensiblen und resistenten Bakterienpopulationen sind 1972 nach 3 Monaten bereits 90% der letzteren Gruppe sputumnegativ gegenüber 72,9% bei den Patienten mit sensiblen Keimen! Nicht zur Konversion gelangen bei den Kranken, deren Keime als sensibel bezeichnet wurden, 12,5%, während in der Gruppe mit resistenten Bakterien nur 5,5% Versager zu verzeichnen sind. Es werden also mehr R-Patienten in kürzerer Zeit zur Sputumkon-

version gebracht, als bei normalen Patienten mit sensiblen Bakterien, ein Ergebnis, auf das innerhalb der Diskussion noch eingegangen werden muß.

In Abbildung 4 wird dieses Resultat in eine graphische Darstellung übertragen.

Abb. 5: Konversionsarten bei Patienten mit sensiblen und resistenten Keimen: Vergleich 1970 - 1972



Die beiden Linien liegen 1970 weit auseinander und treffen sich 1971. 1972 geht die Entwicklung in umgekehrter Richtung zu Gunsten der Patienten mit sensibilitäts-geminderten Keimen.

Bei den Patienten, deren Bakterienpopulation eine Sensibilitätsminderung aufweist, ist das Sistieren der Bakterienausscheidung wegen der Gefährdung der Umgebung ein besonderes Anliegen der Behandlung. Dabei ist es nicht nur wichtig, die Konversion zu erreichen, sondern auch in kürzester Zeit. Daß auf beiden Sektoren Fortschritte erzielt wurden, kann man aus Tabelle 27 ersehen:

Tabelle 27: Konversionsraten bei R-Patienten, gegliedert nach HV

1971:

Monate	Ges.	3	4	5	6	Ø	D
1HV	55	87,2%	89,1%	91,0%	91,0%	9,0%	1,9 Monate
MHV	59	73,0%	76,2%	78,0%	84,7%	15,3%	2,3 Monate

1972:

Monate	Ges.	3	4	5	6	Ø	D
1HV	62	92,0%	95,1%	95,1%	95,1%	4,9%	1,4 Monate
MHV	47	85,1%	90,0%	90,0%	92,0%	8,0%	1,5 Monate

Wie zu erwarten war, ist die Konversionszeit bei 1HV gegenüber MHV schneller und die Konversionsrate größer. Beim Vergleich beider Jahre schneidet 1972 mit einem geringeren Prozentsatz an Patienten ohne Konversion und schnellerer Negativierung besser ab als 1971.

1972 sind innerhalb der ersten 3 Monate 92% der 1HV-Patienten ohne Bakterienausscheidung. Das ist 1% mehr als im ganzen Jahr 1971, in dem ein Endergebnis von 91% Konversion erreicht wurde.

Dasselbe gilt für die MHV. Auch diese haben 1972 nach 3 Monaten bereits ein besseres Resultat als 1971 nach 6 und mehr Monaten.

Die nachfolgende Graphik zeigt die fallenden Zahlen für die durchschnittliche Konversionsdauer.

Abb. 6: Entwicklung der Sputumkonversion bei
R-Patienten von 1970 bis 1972

Durchschnittliche Konversionsdauer in Monaten

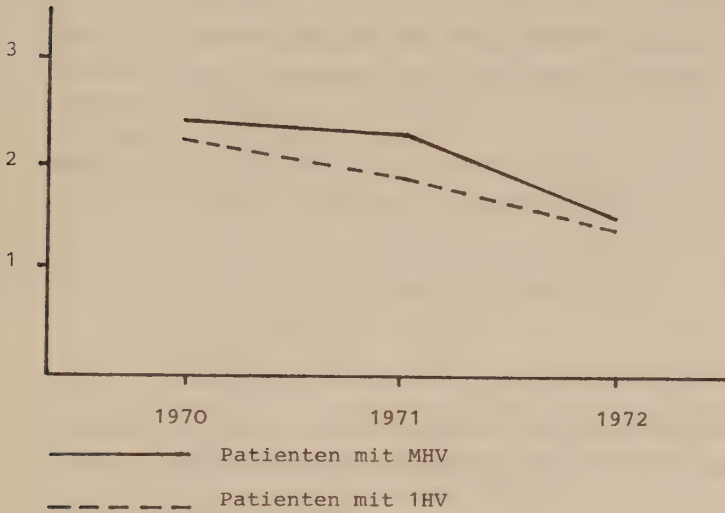


Tabelle 28 soll die Abhängigkeit der Sputum-Negativierung von der Anzahl der Resistenzen zeigen.

Tabelle 28a: Konversion in Monaten bei R-Patienten

1971:

Monate	1	2	3	4	5	6	Ø D
1fach R	48,5%	80,9%	91,2%	92,6%	92,5%	97,1%	2,9% 1,82 Mon.
2fach R	47,2%	68,4%	73,6%	79,0%	84,1%	84,1%	15,9% 2,43 Mon.
Mfach R	22,1%	44,4%	55,5%	59,2%	62,9%	70,2%	29,8% 2,63 Mon.

Tabelle 28b:

1972:

Monate	1	2	3	4	5	6	Ø D
1fach R	71,6%	87,9%	93,1%	96,0%	96,0%	97,3%	2,7% 1,4 Mon.
2fach R	77,6%	88,9%	94,4%	94,4%	94,4%	94,4%	5,6% 1,2 Mon.
Mfach R	53,0%	64,6%	70,5%	76,4%	76,4%	82,3%	17,7% 2,0 Mon.

Die Situation hat sich von 1971 auf 1972 eindeutig verbessert. Ein Patient, dessen Bakterien mehrfach sensibilitätsgemindert waren, benötigte 1972 nur noch etwa die gleiche Zeit, um zur Sputumkonversion zu gelangen wie 1971 ein Kranker mit einer Mono-Resistenz. Stark verringert hat sich auch die Zahl der Therapieversager. Bestehen bleibt noch der signifikante Unterschied zwischen Einfach- und Mehrfach-Resistenzen. Je mehr Sensibili-

tätsminderungen ein Patient aufweist, umso schlechter werden seine Heilungsaussichten. So war z.B. 1971 bei Patienten mit einer Mono-Resistenz ein Konversionserfolg von 97,1%, bei Mehrfach-Resistenz dagegen nur von 70,2% festzustellen. Die Werte haben sich für 1972 zufriedenstellender entwickelt.

Neben der Anzahl der Heilverfahren, der Tatsache, ob resistent oder sensibel, ob Mono- oder Vielfach-Resistenz, beeinflußt mit Sicherheit auch das Alter die Konversionsgeschwindigkeit. Wie sich noch herausstellen wird, ist dieser Einfluß bei Kranken mit resistenten Bakterienpopulationen besonders groß.

Tabelle 29 wurde so angelegt, daß innerhalb der einzelnen Altersgruppen Konversionsraten von Patienten mit sensiblen und resistenten Keimen nebeneinander zu vergleichen sind.

Tabelle 29a: Der Einfluß des Alters auf die Kon-
versionsgeschwindigkeit, gegliedert nach
R-Patienten und S-Patienten

1971:

Alter	- 25		26 - 40		41 - 55		über 55	
	S	R	S	R	S	R	S	R
Konversion - 3 Mon.	92%	96%	82%	93%	81,9%	82,5%	76,3%	59,5%
Konversion über 3 Mon.	98%	100%	89,3%	97,8%	95,0%	91,3%	92,3%	73,0%
Keine Kon- version	2%	Ø	10,7%	2,2%	5,0%	8,7%	7,7%	27,0%

Tabelle 29b:

1972:

Alter	- 25		26 - 40		41 - 55		über 55	
	S	R	S	R	S	R	S	R
Konversion - 3 Mon.	86,5%	96%	77%	96%	70,6%	90,0%	72,0%	83%
Konversion über 3 Mon.	95,4%	100%	89,5%	97,5%	91,0%	96,0%	90,8%	90%
Keine Konversion	4,6%	Ø	10,5%	2,5%	9,0%	4,0%	9,2%	10%

Die beiden Jahre weisen recht unterschiedliche Ergebnisse auf. Die besten Resultate erzielen die jüngeren Patienten. Ähnlich wie bei den Ergebnissen der Tabelle 26 erreichen die Patienten mit sensiblen Bakterien bei weitem nicht die Ergebnisse wie die R-Patienten-Gruppe.

1971 (Tabelle 29a) nimmt die Versagerquote besonders bei den R-Patienten mit dem Alter stärker zu als bei den S-Patienten. Der Quotient liegt mit 7,7% gegenüber 27,0% bei den Patienten mit empfindlichkeitsgeminderten Bakterienstämmen um etwa 20% höher.

Eindrucksvoll gestalten sich die Ergebnisse für 1972 (Tabelle 29b). Während bei den unter 25-Jährigen der R-Patienten alle Kranken sputum-negativ werden, weist die andere Gruppe bereits einen Prozentsatz von 4,6% an Therapieversagern auf. Erst bei den älteren Patienten liegen die S-Patienten im Vergleich besser. Ihre Resultate sind jedoch nicht nur um fast 2% schlechter als 1971, sondern unterscheiden sich nur noch um knapp 1% (gegenüber 20% 1971) von den Resistenten. Bei den Patienten über 55 Jahren mit sensibilitätsgeminderten Keimen hat sich also die Versagerquote von 1971 mit 27% auf 10% im Jahre 1972 verbessert. Erwähnenswert scheint weiterhin die Tatsache, daß bei Patienten mit voll sensiblen Keimen hinsichtlich der Konversion die schlechtesten Ergebnisse bei der Altersgruppe von 26 - 40 Jahren zu finden sind, sowohl für 1971 als auch

für 1972. Dagegen verschlechtert sich bei den R-Patienten die Aussicht auf Sputumkonversion kontinuierlich mit fortschreitendem Alter.

e) Der Anteil ausländischer Patienten am Gesamtpatientengut und bei den R-Patienten

Ein Problem, das heftig diskutiert wird, ist die Gastarbeiter-Tuberkulose. Entgegen den Erwartungen ergaben sich keine ins Gewicht fallenden Abweichungen von dem Gesamtpatientengut. Die Zahl der erfaßten Personen war allerdings so gering, daß die Ergebnisse nicht unbedingt repräsentativ sein müssen. Eine Rolle spielt bestimmt, daß die gesundheitliche Kontrolle bei der Einreise bzw. Anstellung der Gastarbeiter strenger und besser geworden ist. Von einem echten Ausländerproblem in der Tuberkulose kann - zumindest im Augenblick - nicht mehr gesprochen werden.

Innerhalb der Ausländergruppe wurden in beiden Jahren, vor allem bei der Auswertung der Gruppe mit resistenten Keimen, stark differierende Resultate ermittelt.

In der Palette der Nationalitäten führen in Bayern die Türken nahezu gleichauf mit den Jugoslawen. Der Anteil der Italiener ist im Zentralkrankenhaus Gauting unterdurchschnittlich, weil in der Umgebung bevorzugt Jugoslawen und Türken eingestellt werden. Der Gesamtanteil der Ausländer ist mit 13,5% (1971) zu 14,9% (1972) leicht angestiegen.

Tabelle 30a: Nationalität (alle Patienten)
gegliedert nach männlichen und weiblichen Kranken

1971:

	Jugoslawien	Italien	Türkei	Griechenland	Sonstige	Ges.	Ausländer	Deutsche
M	25,3%	14,7%	28,8%	7,3%	23,9%	136	14,3%	815
W	48,5%	15,1%	24,2%	12,2%	Ø	33	11,2%	216

Tabelle 30b:

1972:

	Jugoslawien	Italien	Türkei	Griechenland	Sonstige	Ges.	Ausländer	Deutsche
M	29,4%	17,0%	31,0%	6,2%	16,4%	129	15,2%	715
W	30,8%	7,7%	41,0%	10,3%	10,2%	39	13,9%	241

Gesamtanteil 1971: 196 = 13,5% Ausländer

Gesamtanteil 1972: 168 = 14,9% Ausländer

Dieser Prozentsatz entspricht in etwa den von G. NEUMANN (29) veröffentlichten Zahlen des Anteils der Ausländer an der Bevölkerung. Er gibt den Ausländeranteil in Bayern für 1971 mit 20,3% Männern und 8,9% Frauen an.

Auch Tabelle 31 bleibt ohne größere Aussagekraft:

Tabelle 31a: Nationalitäten bei R-Patienten

1971:

Deutsche	Jugoslawen	Italiener	Türken	Ges.	Ausländer
98	5	3	8	16	16,3%

1972:

Deutsche	Italiener	Sonstige	Ges.	Ausländer
98	3	8	11	11,3%

Anzahl der 1971 behandelten Ausländer:
mit Resistenzbestimmung

71

- davon resistent

17 = 23,9%

Anzahl der 1972 behandelten Ausländer
mit Resistenzbestimmung:

65

- davon resistent:

9 = 14,0%

Man kann sagen, daß die Resistenz-Quote 1971 über den Zahlen für deutsche Patienten liegt, 1972 jedoch darunter.

Auch hinsichtlich der Bakterienausscheidung und der Konversion war kein auffallender Unterschied zum Gesamtpatientengut festzustellen. 1971 wurden 52% der Ausländer mit offener Tuberkulose eingeliefert, 1972 waren es 53 % mit Bakterienausscheidung. Die vergleichbaren Zahlen bei allen Patienten lauten 1971 52,7% und 1972 58,5% Offentuberkulöse.

Die Konversionsrate der Ausländer ist besser als die des Gesamtpatientenguts. Die Ausländerzahlen unterliegen zwar auch dem allgemeinen Trend der sinkenden Negativierungsquote, sind aber mit 3,5% Patienten ohne Konversion für 1971 und 4,8% für 1972 erheblich besser als die für die übrigen Patienten.

Bei den Ausländern mit einer Resistenz gelangten in beiden Jahren alle Behandelten zur Sputumkonversion.

Weitere Aussagen, z.B. über Primärresistenz, Anzahl der Heilverfahren etc. lassen sich nicht nur wegen der geringen Zahl der Fälle, sondern auch wegen der ungenauen Angaben und Verständigungsschwierigkeiten nicht machen.

7.) Diskussion

I.) Vorbemerkung

Vor der Analyse der Ergebnisse wäre noch auf Fehlerquellen hinzuweisen, die möglicherweise die Resultate der Arbeit beeinflussen konnten:

- 1.) Die Materialerfassung vollzog sich über Daten-vorlagen bzw. Therapiekarten. Leider waren die Vorlagen oft unvollständig ausgefüllt. Das Ergänzen der Daten war nicht immer möglich.
- 2.) Die Unzuverlässigkeit der Anamnese:
Vor allem sprachliche Schwierigkeiten bei Gastarbeitern führen ungewollt zu unrichtigen Daten. Oft werden auch Angaben wissentlich oder aus falschem Schamgefühl heraus ver-schwiegen, wie z.B. bereits erfolgte Be-handlungen oder durchgemachte Krankheiten.
- 3.) Unsicherheiten von Seiten der Bakteriologie:
Bakteriennachweis im Sputum; Züchtung und Ab-lesen des Resistogramms bereiten oft Schwierig-keiten. Ungleiches Wachstum und Zufälligkeiten des Wachstums spielen bei den Prüfungen eine Rolle. Oft stellt die Inhomogenität der Population ein potentiellendes Risiko für di-vergierende Ergebnisse dar.
- 4.) Eine Verwechslung der Proben ist nie auszu-schließen, besonders wenn dies vorsätzlich durch den Patienten geschieht.

- 5.) Es ist schwer, diese Ergebnisse mit denen anderer Autoren zu vergleichen, da z.B. die kritischen Konzentrationen nicht nur von Institut zu Institut verschieden sind, sondern auch innerhalb des eigenen Krankenhauses öfters geändert werden. So erhöhte sich in Gauting im Laufe von 2 Jahren die kritische Konzentration von RMP von 4 über 8 und 16 auf 32 Mikrogramm. Ähnliche Probleme ergaben sich dieses Jahr bei der Auswertung für ETH/PTH (7).

II.) Ergebnisse

Da es möglich war, eine Reihe von Dissertationen über dieses Gebiet (35, 15, 18, 21, 37), deren Material aus dem gleichen Krankenhaus stammt, einzusehen, stellt sich als erstes die Frage, ob in den letzten Jahren die Situation der Tuberkulosekranken, speziell derjenigen mit sensibilitätsgeminderten Bakterien, gleichgeblieben ist oder ob entscheidende Änderungen eingetreten sind und wo das der Fall war.

Das dringlichste Problem aufgrund der vorliegenden Untersuchungen ist das der Tuberkulose und Resistenz im jugendlichen Alter. Der Anteil der unter 25-Jährigen am Gesamtpatientengut hat sich von 1970 mit 17% bis 1972 auf 21,6% gesteigert. Bei den R-Patienten erhöhte sich der Quotient für die gleiche Zeit von 11,7% auf 23,8% Resistenzen bei den jüngeren Patienten.

Eine weitere Änderung der Tuberkulose-situation unter den jugendlichen Kranken ergibt sich aus dem Anteil der offenen Tuberkulose, der sich - bezogen auf das Gesamtpatientengut - bei den 25-Jährigen von 50% auf 62% im Jahre 1972 erhöht hat.

W. MAHR geht in seiner "Studie über die Tuberkulose des Jugendlichen 1972" speziell auf dieses Thema ein. Hier sollen unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit zusammengestellten Resultate nur einige Aspekte kurz behandelt werden.

Zunächst wäre auf Abb. 4 zu verweisen, die in einer Graphik die Situation der jüngeren Patienten verdeutlicht und deren Zunahme im Gegensatz zu der Entwicklung bei den älteren Kranken aufzeigt.

Der erste Grund für diesen "Jugendgipfel" der Tuberkulose, wie er verschiedentlich genannt wird, mag in der immer besseren und schnelleren Erfassung des Gesundheitszustandes der jungen Menschen, besonders der jungen Männer bei der Bundeswehr, gesehen werden. Man kann annehmen, daß die Diskrepanz zwischen Erfassungs- und Erkrankungszahlen bei Jüngeren weniger groß ist als bei den "älteren Tuberkulosen".

Eine ebenso wichtige Ursache scheint der soziale Wandel in der Altersklasse der 15- bis 25-Jährigen zu sein. Wir befinden uns in einer Phase allgemein zunehmenden Wohlstands. Gerade Jugendliche sind oft den damit verbundenen Versuchungen nicht gewachsen und treiben Raubbau mit ihrer Gesundheit durch übermäßigen Gebrauch von Genußmitteln, wie Tabak und Alkohol, Überlastung des heranwachsenden Organismus und unvernünftige Freizeitgestaltung (23). H. BLAHA spricht in diesem Zusammenhang von einer "Wohlstandstuberkulose".

Aber auch die Gruppe von jungen Leuten, die gegen diese Wohlstandsgesellschaft protestieren will, z.B. Gämmler und Kommunarden, trägt durch ihre Lebensweise zur Entstehung von Tuberkuloseerkrankungen bei. Ihre Lebens- und Wohngewohnheiten fordern durch mangelnde Hygiene und die Schwächung des Organismus bzw. der natürlichen Resistenz eine Infektion geradezu heraus und tragen außerdem zur Weiterverbreitung der Tuberkulose in ihren Kreisen bei.

Erschwerend kommt bei der jugendlichen Tuberkulose der Umstand hinzu, daß es sich hauptsächlich um schwere Ersterkrankungen handelt (32% doppelseitig, 59% Kavernen (23)). Die Ursache für die zunehmenden

schweren Erstinfektionen ist der bereits erwähnte abnehmende Durchseuchungsgrad dieser Altersklasse.

So wird man sich bei der Bekämpfung der Tuberkulose, neben den Chronikern, nun auch in besonderem Maße der Jugend widmen müssen.

Einen großen Schritt vorwärts hat man in den letzten Jahren in der Therapie der Tuberkulosen gemacht, deren Bakterien eine Sensibilitätsminderung aufweisen. Man muß sich bei der Betrachtung der Ergebnisse fragen, ob man mit resistenten Keimen nicht eine bessere Heilungschance hat. Mit Ausnahme eines längeren Klinikaufenthaltes unterscheidet sich der R-Patient hinsichtlich des Heilverfahrens kaum noch von Patienten, deren Bakterien voll sensibel sind.

Die Zahl der Heilverfahren ist im Absinken begriffen. Das Chronikerreservat unter den R-Patienten scheint sich, wenn auch nicht zu erschöpfen, so doch zu verringern.

Abb. 6 gibt einen Vergleich der Heilverfahren zwischen Patienten mit sensiblen und resistenten Bakterienstämmen. Besonders bei den R-Patienten ist deutlich die Abnahme der Mehrfachheilverfahren zu erkennen. 1972 sind bei ihnen sogar mehr 1HV als MHV zu verzeichnen.

Abb. 6: Anzahl der 1HV und MHV bei R-Patienten und S-Patienten

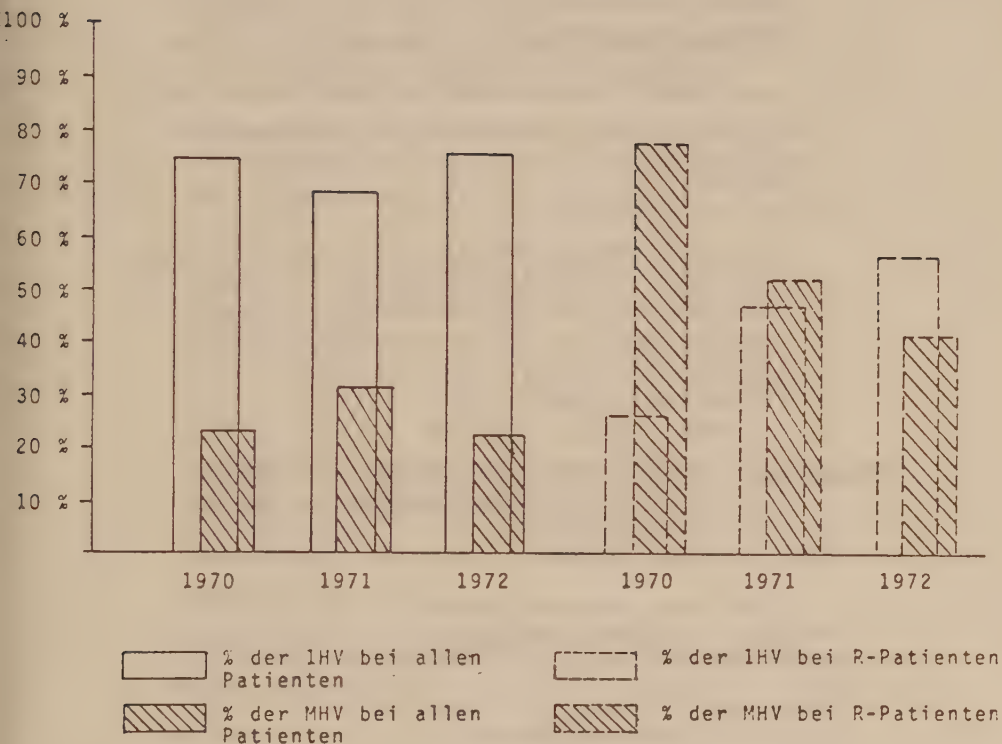


Tabelle 32 zeigt unter Zugrundelegung der im Zentralkrankenhaus Gauting im Rahmen von Dissertationen vorgenommenen Untersuchungen, daß sich der Anteil der R-Patienten am Gesamtpatientengut um einen Mittelwert von etwa 20% bewegt. Die beiden Ergebnisse von ROTHAMMER und GÖTTINGER weichen insofern ab, als es sich bei diesen Untersuchungen um unter speziellen Gesichtspunkten ausgesuchtes Patientenmaterial handelt.

Bei den R-Patienten erwiesen sich 1972 etwa 13%, 1970 10% als 1HV. Bei MHV betrugen die Zahlen 40% 1972 und 53% 1971. Also auch hier eine Abnahme der Rezidive.

Tabelle 32: Prozentualer Anteil von S-Patienten
 und R-Patienten am Gesamtpatientengut
 (Vergleich)

%	Göttinger	Rothammer	Hinkmann	1971	1972
				Müller-Lutz	
S	84,1%	74,64	77,6%	81,1%	81,7%
R	15,9%	25,4%	22,4%	18,9%	18,3%

S = sensibel
R = resistent

Ein erfreuliches Ergebnis ist die immer kürzer werdende Behandlungsdauer für alle Patienten. Ein Kranker mit resistenten Bakterien war 1970 etwa 6,2 Monate in der Klinik, 1972 konnte er nach 5,5 Monaten entlassen werden. Die Aufenthaltsdauer bei S-Patienten wurde von 391 Tagen 1963 auf etwa 102 Tage in 1972 verkürzt.

Eng verknüpft mit der Tatsache eines rascheren Heilverfahrens ist die beschleunigte Sputumkonversion, d.h., ein Patient kann durch die früher eintretende Sputumkonversion die Klinik schneller verlassen. Dies ist sicher ein Verdienst der Bakteriologie und der behandelnden Ärzte. Durch die individuelle und optimale Medikation gelangte 1972 ein Patient mit resistenten Bakterien in etwa 6 - 8 Wochen zur Konversion, während 1970 noch 8 bis 10 Wochen benötigt wurden. Auch die Zahl der Therapieversager unter den R-Patienten liegt mit 5,5% 1972 unter dem Wert von 1970 mit 12,3%.

Diese positiven Aussagen beziehen sich nur auf Patienten mit empfindlichkeitsgeminderten Keimen. Eine im Vergleich zu früheren Jahren völlig veränderte Situation ist bei den S-Patienten anzutreffen. Sie liegen mit 12,5% Kranken 1972 ohne

Konversion nicht nur hinter ihrem Resultat von 1970 (4%) zurück, sondern schneiden 1972 um 7% schlechter ab als die R-Patienten.

Man sollte in diesem Fall die Sputumkonversion nicht als einen Maßstab für die Güte der Behandlung ansehen, da man sonst zu falschen Schlüssen kommt. Tatsächlich erlangt ein größerer Teil der Patienten als früher innerhalb des ersten Monats Negativierung. Aus den vorliegenden Tabellen geht das nicht deutlich genug hervor, weil die Ergebnisse nur vierteljährlich erfaßt werden.

Es ist anzunehmen, daß der zunehmende Anteil der schweren kavernösen Tuberkulosen bessere Ergebnisse verhindert. Gerade die Resultate beim Patientenkreis mit resistenten Bakterien schließen eine oberflächliche Behandlung aus. Die Ursache für die ungenügenden Ergebnisse bei den S-Patienten sind beim Kranken selbst oder in unserer gesellschaftlichen Situation zu suchen.

Obwohl sich die Gesamtzahl der geheilt Entlassenen verringert hat, ist die Konversionszeit geringer geworden.

Etwa 90% der R-Patienten erreichten 1972 innerhalb der ersten 3 Monate eine Konversion, ein hervorragendes Ergebnis, wenn man die Zahl von 1970, etwa 53%, damit vergleicht.

Auch dieses Resultat scheint auf eine Verringerung der resistenten Bakterienstämme bei tuberkulösen Kranken schließen zu lassen. Denn nach einer Erfahrung, an die wir durch SERI (36) wieder erinnert werden, ist das Tempo der Bakterien-Elimination für unser Problem nicht unwichtig: Bei schnell absinkender Bakterien-Elimination soll die Sensibilität erhalten bleiben, bei langsamem Eliminationstempo soll öfter Resistenz eintreten. Darum kann man bei diesen schnellen Konversionsraten die Möglichkeit der entstehenden Resistenz als verringert betrachten.

Um anders geartete Ergebnisse handelt es sich bei dem Thema der Aufteilung der Medikamente. Hier können keine Verbesserungen erzielt werden. Es kann nur von Verschiebungen des Anteils der Medikamente untereinander gesprochen werden.

Auch hier liegen wieder einige Arbeiten aus dem Zentralkrankenhaus Gauting mit Vergleichsmöglichkeiten vor. Tabelle 33 zeigt, in welchem Ausmaß die einzelnen Autoren die vier wichtigsten Antituberkulotika in ihrem Material vertreten sahen:

Tabelle 33: Anteil von INH, EMB, SM, RMP
an resistenten Mitteln (Vergleich)

	Rothammer	Hinkmann	1971 Müller-Lutz	1972
INH	58,2%	41,5%	35,0%	36,2%
SM	22,7%	26,4%	25,8%	17,8%
EMB	1,8%	5,6%	13,4%	12,2%
RMP	0,9%	1,8%	4,8%	5,0%

Überschlägig kann man sagen, daß ISONIAZID und STREPTOMYCIN zwar rückläufige Tendenzen aufweisen, daß sie aber trotzdem am häufigsten unter den resistenten Mitteln anzutreffen sind. Besondere Beachtung muß man ETAMBUTOL hinsichtlich der Entwicklung seines starken Anteils an den Resistenzmedikamenten schenken.

Ein Vergleich mit anderen deutschen Autoren bestätigt die vorliegenden Resultate im wesentlichen. SCHRIEVER (40) konnte von 1962 - 1972 488 resistente Bakterienpopulationen untersuchen. Er errechnete für INH 42,8%, für SM 12,0%, für EMB 5,0% und für RMP 2,9%. Dies sind Ergebnisse, die sich mit den von R. HINKMANN etwa zur selben Zeit vorgenommenen Ergebnissen nicht nur vergleichen lassen, sondern nahezu übereinstimmen.

Tabelle 34 zeigt die Ergebnisse der Verteilung von Mono- und Mehrfachresistenzen, wiederum im Vergleich mit den Daten der verschiedenen Dissertationen.

Tabelle 34: Einfach- und Mehrfachresistenzen (Vergleich)

R gegen	Seuss	Rothammer	Hinkmann	Müller-Lutz	
	1967-1969	1968-1970	1970	1971	1972
1 Mittel	41,9%	38,7%	47,4%	59,6%	68,0%
2 Mittel	30,7%	26,6%	28,9%	16,6%	15,6%
3 Mittel	19,7%	16,8%	13,2%	13,2%	8,2%
4 und mehr Mittel	7,7%	15,9%	10,7%	10,6%	8,2%

Für 1972 ist gegenüber den vorhergehenden Jahren eine deutliche Zunahme der Monoresistenten festzustellen. Das Resultat stimmt mit den Zahlen von SCHRIEVER nicht überein, der einen Anstieg der Mehrfachresistenzen ermittelte, während sich in der Vergleichstabelle ein eindeutig rückläufiges Ergebnis ergibt.

Solche Resultatsdivergenzen sind sicher darauf zurückzuführen, daß es sich um die Darstellung

der Tuberkulose- bzw. Resistenzsituation in einem relativ kleinen Gebiet Oberbayerns handelt und die Ergebnisse mit anderen regionalen Teilgebieten nicht übereinstimmen müssen.

Bei Betrachtung der zwischenzeitlich fertiggestellten Dissertation von A. KAMMÜLLER (21) ergeben sich ebenfalls gute Übereinstimmungen mit vergleichbaren Punkten dieser Arbeit.

A. KAMMÜLLER findet für Anfang 1972 Ergebnisse, die sich hinsichtlich der Sputumkonversionsraten bzw. -dauer gut in diese Arbeit einfügen. Auch die Arbeit KAMMÜLLER verweist auf die Abhängigkeit der Heilungschancen einer Tuberkulose hinsichtlich des Alters des Patienten, der Anzahl der Resistenzen und dem Alter der Tuberkulose bzw. der Anzahl der Heilverfahren. A. KAMMÜLLER kommt ebenso wie ich zu dem Resultat, daß sich die Therapieergebnisse bei R-Patienten deutlich gebessert haben.

Übereinstimmung mit SCHRIEVER besteht bei der Ermittlung der Kombination, die am häufigsten bei Poliresistenzen zu finden ist. Es handelt sich in allen Jahren um INH-SM.

Das Ausländerproblem scheint aufgrund der Ergebnisse zumindest im Berichtskrankenhaus als echtes "Problem" nicht oder nicht mehr zu existieren. Man muß den Ausländern im Gegenteil überdurchschnitt-

lich gute Resultate bescheinigen. Es hat den Anschein, daß bei ihnen noch etwas von dem erhalten ist, was unsere deutschen Patienten vermissen lassen, Respekt und Vertrauen zum Arzt. Denn nur auf dieser Basis lassen sich besonders gute Ergebnisse erzielen.

Zum Schluß mag vielleicht noch ein Vergleich mit der Situation der Tuberkulose in der DDR von Interesse sein:

STEINBUCH (36) gibt an, daß 1969/70 von 977 Personen mit TB-Nachweis 324 eine Resistenz aufwiesen.

Dies würde einem Anteil von 32% am Gesamtpatientengut entsprechen. Die von HINKMANN ermittelte Zahl zum selben Zeitpunkt lautet 22,3%. Vom Verfasser wurde für 1972 18,3% Resistenzanteil ermittelt. Es bestehen also erhebliche Differenzen, wenn auch für verschiedene Erhebungszeiträume.

Erheblich ist auch der Unterschied in den Angaben zu den Primärresistenzen. Nach STEINBUCH schwankt der Prozentsatz der primärresistenten Tuberkelbakterien in der DDR nur zwischen 2 und 4%, während er sich im Zentralkrankenhaus Gauting von 1970 mit 9,8% auf 11,3% im Jahre 1972 erhöhte.

Aus den oben genannten Zahlen kann man schließen, daß die Therapie in der DDR noch nicht optimal betrieben wird und daß daraus der hohe Anteil der Resistenzen, die während der Therapie entstehen, resultiert. Andererseits scheinen Patienten mit sensibilitätsgeminderten Bakterien besser überwacht zu sein als in der BRD, d.h. die Mitbevölkerung wird in der DDR besser vor diesen Dauerausscheidern von resistenten Keimen geschützt und so eine geringere Primärresistenzquote erzielt.

In Jugoslawien wurden 1969 von GOLDMANN (16) 62,5% sekundär-resistente Kranke registriert. Dies entspricht den von uns ermittelten Zahlen, die eine stetig abnehmende Reihe bilden. R. HINKMANN hatte 1970 noch 53% Sekundärresistente. In dieser Arbeit konnten für 1972 noch 40% gezählt werden.

Wir stehen heute sicherlich vor einer neuen Situation in der Tuberkulose. Darum müssen auch die Bekämpfungsmaßnahmen an die jeweilige epidemiologische Lage angepaßt werden (29). Bei der Bekämpfung der Tuberkulose müssen andere Schwerpunkte gesetzt werden als früher, und zwar sowohl hinsichtlich der Therapie als auch der Vorsorge. NEUMANN (27) weist darauf hin, daß die

gezielte, dem Einzelfall angepasste Umgebungsuntersuchung bei Kranken mit Tuberkelausscheidung besonders, wenn es sich um resistente Keime handelt, heutzutage besonderen Wert hat.

Sicher wird man auf Röntgenreihenuntersuchungen und andere groß angelegte Untersuchungsmaßnahmen nicht verzichten können. Die augenblickliche Lage erfordert jedoch ein individuelles Vorgehen in der Therapie ebenso wie in der ambulanten Nachbetreuung.

Die Tuberkulose hat gute Heilungsaussichten, wenn sie im Frühstadium erkannt wird, die Behandlung also früh einsetzt und dann konsequent durchgeführt wird. Wichtig ist dabei die optimale Mitarbeit des Kranken und die gute Zusammenarbeit zwischen behandelndem Arzt, Fürsorge und Kostenträger (1).

Das Thema "Resistenzverhältnisse bei Erst- und Wiederholungsverfahren" sollte bei den heutigen Therapiemöglichkeiten in einigen Jahren nicht mehr aktuell oder zumindest nicht mehr ergiebig sein.

Es wird zwar in letzter Zeit in Statistiken immer wieder der Rückgang der Tuberkulose festgestellt. Im Alltag der Fürsorgestellten und Ärzte ist aber noch kein merklicher Rückgang an Arbeit festzustellen.

Wir müssen im Laufe der nächsten Jahre zu noch besseren Ergebnissen gelangen, wenn die Tuberkulosefälle weiter zurückgehen sollen. Die Resistenz von Tuberkelbakterien ist sicherlich einer der Gründe für das Fortbestehen der Tuberkulose, aber nicht die alleinige Ursache. Die Lösung des Resistenzproblems bei Tuberkulösen ist nicht gleichbedeutend mit einer Lösung der "Tuberkulose"-Frage. Das Verschwinden der Resistenz, insbesondere der erworbenen, würde aber einen großen Fortschritt bedeuten.

8.) Zusammenfassung

(Die Ergebnisse für 1972 werden der Einfachheit halber in Klammern gesetzt).

Diese Arbeit erfaßt 1971 1245 (1124) Patienten, die in dieser Zeit im Zentralkrankenhaus Gauting wegen einer Tuberkulose in Behandlung standen. Aus diesem Gesamtpatientengut konnten 1971 von 601 (596) Kranken auswertbare Resistenzprotokolle angelegt werden.

Als Ergebnis wurde folgendes festgehalten:

- 1.) Die Zahl der Patienten, deren Bakterien eine Sensibilitätsminderung aufweisen, bleibt konstant: 1971 18,9% (18,3%)
- 2.) a) Bei Erstbehandlung erwiesen sich 1971 11,9% (12,9%) als resistent;

b) Bei Wiederholungsbehandlung zeigten 1971 42,4% (40,0%) eine Resistenz.
- 3.) Der Anteil der Primärresistenz erhöhte sich von 1971 9,5% auf 11,3% 1972.
- 4.) Es ergab sich eine Verbesserung der R-Patienten hinsichtlich der Konversionsgeschwindigkeit:
Durchschnittliche Konversionsdauer
1971 2,0 Monate (1,4 Monate).
Die Konversionszeit steigt mit Alter des R-Patienten, der Anzahl der bestehenden Resistenzen und den durchgemachten Heilverfahren.
- 5.) Eine höhere Konversionsrate bei R-Patienten 1971 88,6 % (94,5%).

- 6.) Eine niedrigere Konversionsrate bei S-Patienten
1971 89,2% (87,5%)
- 7.) Eine Umgruppierung der Altersverteilung:
Ein prozentualer Anstieg der Tuberkulosen bei der
Patientengruppe unter 25 Jahren wurde festgestellt.
- 8.) Die Verteilung der Medikamente:
ISONIAZID liegt mit 1971 35% (36,2%) in beiden
Jahren an der Spitze der Häufigkeit. Es folgen
STREPTOMYHIN und ETANBUTOL.

9.) Literaturverzeichnis

- 1.) ARENS, F.J. Häufigkeit und Ursachen der ausbleibenden Heilung der Tuberkulose und Prognose des Versagerisikos.
Prax.Pneumol. 27 (1973) 470-472
- 2.) ARNHOLDT, R. Die Bedeutung der chronischen Lungentuberkulose für die Überwindung der Tuberkulose als Volkskrankheit hinsichtlich der Tätigkeit der Tuberkulosefürsorge. Verhandlungsbericht der Deutschen Tuberkulosekonferenz 1968
- 3.) GASSERMANN, F.J. Das säurefeste Stäbchen
Prax.Pneumol. 25 (1971) 1 - 9
- 4.) BLAHA, H. Instruktionen für Ärzte und Schwestern über die Einnahme von Tuberkulose-Heilmitteln.
Prax.Pneumol. 24 (1970) 253
- 5.) BLAHA, H. Modern Treatment of Tuberculosis
Vortrag in Bogota 1972
- 6.) BLAHA, H./
PETERSEN, K.F. Tuberkulose-Therapie
Fortschr.Med. 87 (1969)
571-580, 610-613
- 7.) BLAHA, H./
PETERSEN, K.F. Einige Ergebnisse von Resistenzbestimmungen.
Vortrag 1971
- 8.) BLAHA, H./
PETERSEN, K.F. Resistenzverhältnisse bei Wiederholungsbehandlungen im Zentralkrankenhaus Gauting.
Vortrag auf der 12. Tagung der Österr. Gesellschaft für Tuberkulose vom 21. bis 24. 6. 1973
- 9.) BLAHA, H./
CUJNICK, I. Datenverarbeitung der Chemotherapieergebnisse Pneumologie-Pneumology
145 (1971) 352-360
- 10.) Bericht über ein Informationsgespräch einer Expertenkommission der WHO über Resistenzbestimmungen bei Mycobakterien.

- 11.) CANETTI, G./
RIST, N./
GROSSET, J. Mesure de la sensibilité du
 bacille tuberculeux aux drogues
 antibacillaires pour la méthode
 des proportions.
 Rev. Tuberc. (Paris) 27 (1963) 217
- 12.) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose:
Arbeitsausschuß für Laboratoriumsmethoden:
Empfehlungen zur Methode und Bewertung von Resistenz-
bestimmungen bei Tuberkulose-Bakterien.
Neufassung 1973.
- 13.) FINK, H. Sensibilitätsbestimmung von
 SCHRÖDER, K.H. Mykobakterien mit der Diffusions-
 methode.
 Prax.Pneumol. 27 (1973), 509 - 513
- 14.) FODOR, T. Über die Wiederholung von Sen-
 sibilitätsprüfungen mit Tuberkulose-
 bakterien.
 Prax.Pneumol. 25 (1971), 205 - 211
- 15.) GÖTTINGER, H. Resistenzverhältnisse bei Erstbe-
 handlungen wegen Tuberkulose in
 in einem Spezialkrankenhaus.
 Dissertation, München 1972
- 16.) GOLDMANN, S./
 MUZIKRAVIC, T./
 ZRILIC, V. Epidemiologische Angaben über
 die Resistenz bei tuberkulösen
 Kranken.
 Pneumologie-Pneumology 146 (1972),
 297 - 306
- 17.) HAFLIGER, E. Halbzeit in der Tuberkulose-Be-
 kämpfung.
 Verlag Hans Huber, Bern/Stuttgart/
 Wien 1970
- 18.) HINKMANN, R. Ergebnisse von Sensibilitäts-
 prüfungen bei Tuberkulose-Bak-
 terien im Zentralkrankenhaus
 Gauting. Mit besonderer Berück-
 sichtigung der elektronischen
 Datenverarbeitung.
 Dissertation München 1972
- 19.) JANCIK, E. Bilanz der Chemotherapie der
 Tuberkulose.
 Pneumologie-Pneumology 145 (1971),
 305
- 20.) JENTGENS, H./
 NEUNKIRCHEN, M. Die Problematik der Bakterien-
 resistenz für die Prognose der
 Lungentuberkulose

- 21.) KAMMÜLLER, A.: Zur Frage der klinischen Bedeutung der INH-Resistenz von Tuberkelbakterien mit besonderer Berücksichtigung einer etwaigen Virulenzminderung.
- 22.) KOCH, A. Kritische Bemerkungen zur BCG-Massenimpfung in Entwicklungsländern.
Prax.Pneumol. 24 (1970) 578-585
- 23.) MAHR, W. Die Tuberkulose des Jugendlichen 1972. Dissertation (noch in Bearbeitung)
- 24.) MITCHISON, D.A. Primary Drug Resistance.
Bull. Int. Un. Tuberc. 32 (1962), 81 - 89
- 25.) MÜLLER, R.W. Aerogene Infektionen über Klimaanlagen und Belüftungseinrichtungen.
Prax. Pneumol. 26 (1972), 401 - 403
- 26.) MÜLLER, R.W. 100 Jahre Mykobakterien
Prax.Pneumol. 27 (1973), 489 - 490
- 27.) NEUMANN, G. Zur Bedeutung der Umgebungsuntersuchung in der abklingenden Tuberkuloseepidemie.
Prax.Pneumol. 26 (1972), 225 - 238
- 28.) NEUMANN, G. Zur epidemiologischen Bedeutung der Resistenz von M.Tuberculosis.
Prax.Pneumol. 22 (1968), 285 - 295
- 29.) NEUMANN, G. Tuberkulose Aspekte der modernen Epidemiologie.
Pneumologie-Pneumology 148 (1973), 233 - 244
- 30.) Öffentlicher Gesundheitsdienst, 26, 73 (1964)
- 31.) PETERSEN, K.F. Informationsgespräch über praktische Probleme der Sensibilitätsprüfung gegen antituberkulose Mittel.
Prax.Pneumol. 23 (1969), 345 - 351
- 32.) PETERSEN, K.F. Bakteriologische Methoden zur Steuerung und Überwachung der Chemotherapie der Tuberkulose.
Dtsch.Med.J. 22 (1971) 53 - 56

- 33.) REIMER, D.: Chemotherapie bei Isoniazid- und multi-resistenten Erregern in der Klinik.
Prax.Pneumol. 27 (1973), 226 - 235
- 34.) RITTER, W. Neue Ergebnisse über Biotransformation und Pharmakokinetik von Antituberkulotika.
Prax.Pneumol. 27 (1973) 139 - 145
- 35.) ROTHAMMER, A. Resistenzergebnisse von Sensibilitätsprüfungen an Tuberkelbakterien aus Kulturen mit kleinen Koloniezahlen.
Dissertation München 1972.
- 36.) SERI, J. Das Tempo der Bakterienelimination als Parameter der Wirksamkeit einer Tuberkulosebehandlung kaver-nöser Lungentuberkulose.
Prax.Pneumol. 26 (1972), 12 - 22
- 37.) SEUSS, G. Resistenzverhältnisse bei Wiederholungs-Heilverfahren im ZK Gauting.
Dissertation (noch in Bearbeitung).
- 38.) SIMON, K. Die Chemotherapie der nicht vor-behandelten Lungentuberkulose in der Klinik.
Prax.Pneumol. 27 (1973), 149 - 154
- 39.) STEINBUCH, P. Die Tuberkulosesituation in der DDR.
Prax.Pneumol. 27 (1973), 69 - 86
- 40.) SCHRIEVER, O. Die derzeitige Häufigkeit der primären und sekundären Resistenz gegen Antituberkulostatika.
Prax.Pneumol. 27 (1973), 145 - 149
- 41.) TOUSEK, J./
ZELENKA, M. Langfristige Ergebnisse bei korrekt geführter antimikrobieller Therapie der Lungentuberkulose
Prax.Pneumol. 26 (1972), 710-720
- 42.) TRNKA, L. Probleme der Resistenz. Neue Wege der Tuberkulose-therapie.
- 43.) URBANCIK, G. Die Chemotherapie der Tuberkulose als epidemiologischer Faktor.
Fortschr. der Med. 88 (1970), 314 - 318

Herrn Professor Dr. BLAHA bin ich für die Über-
lassung des Themas und für viele wichtige Hinweise zu
großem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. PETERSEN danke ich sehr für das mir zur
Verfügung gestellte Material und für seine Ratschläge.

L e b e n s l a u f

Am 2. November 1949 wurde ich als zweites von drei Kindern des Universitätsprofessors Heinz-Leo Müller-Lutz und seiner Frau Elisabeth, geb. Herold, in Frankfurt/M. (Hessen) geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Gauting vom September 1956 bis Juli 1960 trat ich in den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums Starnberg ein, wo ich am 28. Juni 1969 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium. Nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung im Herbst 1970 legte ich im Frühjahr 1972 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Zur Zeit befinde ich mich im siebten klinischen Semester und beabsichtige, im Sommersemester 1975 - am 30. 7. 75 - das Studium mit dem Staatsexamen zu beenden.

